PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

02-235853

(43)Date of publication of application: 18.09.1990

(51)Int.Cl.

C07C257/18 A61K 31/24 A61K 31/38 A61K 31/44 C07C279/18 C07C311/13 C07C311/46 C07C311/47 C07C323/62 CO7D213/75 C07D333/24

(21)Application number: 02-019361

(71)Applicant:

F HOFFMANN LA ROCHE AG

(22)Date of filing:

31.01.1990

(72)Inventor:

ALIG LEO

EDENHOFER ALBRECHT MUELLER MARCEL

TRZECIAK ARNOLD WELLER THOMAS

(30)Priority

Priority number: 89 326

Priority date: 31.01.1989

13.11.1989

Priority country: CH

CH

(54) CARBOXYLIC ESTER DERIVATIVE

89 4069

(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compd. of formula I [wherein A is a group of formula II or III (wherein R3 is H, lower alkyl, etc.), etc.; B is a group of formula IV or V (wherein R4 is H, lower alkoxy, etc.), etc.; W is CH2, CH2CH2, etc.; X is CONR2, NR2SO3 (wherein R2 is H, lower alkyl, etc.), etc.; Y is CH2CH2, OCH2, etc.; Z is OCH2, CH2, etc.; R is H, lower alkyl, etc.; R1 is amidino or guanidino; (a) and (c) are each 0 or 1; and (b) is 0-2].

EXAMPLE: Methyl p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]phenoxyacetate.

USE: A remedy for thrombosis, apoplexy, cardiac infarction, inflammation, arterial

PREPARATION: The nitrile group of a compd. of formula VI (wherein R5 is lower alkyl or benzyl) is converted into an amidino group by a known method to give a compd. of formula I.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

平2-235853 公開特許公報(A)

> C 07 C 257/18 A 61 K 31/24 31/38 @Int. Cl.

7327 – 4H 7330 – 4C 7475 – 4 C ** 广内整理番号

40公開 平成2年(1990)9月18日

審査開求 未請求 顧求項の数 3 (全32頁)

カルボン酸エステル誘導体 の発明の名称 即 平2-19361 9

原 平2(1990)1月31日

⊕1989年1月31日魯スイス(CH)働326/89−0

スイス国、ツエーハー・4303 カイゼルアウグスト、リー レオ・アリーク 優先恤主張 帕

スイス国、ツエーハー・4125 リーエン、ルドルフ・ヴア ブリユーテイシュトラーセ 32 アルブレヒト・エーデ (10)条 明 (D) 18 明

スイス国、ツエーハー・4402 フレンケンドルフ、クヴエ ツカーナーゲルシュトラッセ 35 マルセル・ミユラー ンギーレエア

スイス国、バーゼル、グレンツアーヘルストラツセ 124 レンゲエク 10

柳

雷

エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー の 報 で

41名

鼝

弁理士 体 国 の代理人現特別に扱く

カルボンロスステル回译は 2. 特件は水の範囲 1. 発用の名称

R*-A-{II} .- X-{CII.) .- (Y] .- 8-2-COOR (I) の化合物およびその生理学的に許容し得る値。

上记式中.

-C (Q'. Q')-CH (OH) -.

- CH (COOR) CH: - 本形し

-COCH, -. -CH (OH) CH, - # & t - (CH.), -, -CH.CH (CH.)-.

形分:05 * H N H が H - * H N - 0 S -XIL - CONR - - . NR . CO - .

- CH . COCH . - 条序し.

-CH . CH . 0 - . - 0 CH . - . Ytt. - CH . CH . -.

CH (CH 1)CH 1 - . - CH # CH - ..

- C (0 '. Q') - CO (CH.l. -. -CH . - . - CH . CH . CH . - . -CH - - CH # CH -.

-CH (CH.)CH , CH . -. - CH . COCH . - . -C (0 . 0 .) - CH (SSCH.) --CH (CH . OH) CH . - # たは (カルボニル磁は、またオキシム、キキシム エーチル、ケタールまたはテオケタールまたはエ

-CH = CH - , - CH = CH - CH . - ,

Wtt. - CH . - . - CH . CH . - .

ほびアルキルアミノ、ジむ扱アルキルアミノミた 8. は、大杉、麻瓜アクキル、麻包アルコキ シ、くロゲン、角色カルボアルコキシ、アミノ、 はアミジノを示し、 ルキル)アミノー伍級アルキルエーチルまたは位 役アルカンカルボン数のエスナルの形容にあって - ルエーナルの形態であってもよくそしてヒド ロキシル箱は扇袋アルギルユーチル、ジ (低級ア

-CH, CH, -. -CH (CH.)CH. -. ZH. - OCH . - . NR . CH . - . -CH.-. -CH=CH-#AM Rは、水熱、母級アルキル、フェニルまだは フェニルー低級アルキルを示し、

- C (CHi)=CH-を示し、

R。は、水気、低粒アルキルまたはベンジルを

-CH=CH-(CH1), COORを示し、

アミノ、低級アルキルアミノ、ジ森扱アル キルブミノまたは路-2-C00Rまたは

R・は、水煮、角瓜アルキル、角瓜アル ロキン、ハロゲン、母優カルボアルコキン。

> Q・およびQ。は、水粉または前段アルキルで あるかまたはこれらが結合しているC原干と一路 R・は、アミジノまたはグアニジノを示し、 になって3~~6~真餡和瓜を形成し、

アルキル、フェニルー母級アルキル(これは フェニル断分においてアミノ、アミジノまたは -CH , C00R # たは-Y-B-Z-C00R R。は、水酢、麻扱アルキル、フェニル原図 - COORにより間数されている)または高

場合のおよびちはのでありそしてるまたはちがり もは、0~2の複数を示しもしてらがしてある a. cおよびdは、Oまたは1を示し、 と異なる場合はのはのである。 nは、0~4の智数を示し、

2. Vbよび×が国水南」に沿んた新在や丘し * L T Y M - CH . CH . -.

-CH*CH*O-, -CH (CH*)CH !-

の筋膜なかかボクスアミドねよびスルホンアミド およびその生団学的に許容し得る塩に関するもの

-CHECH-, -CH, -CH CH-,

-CH, CO-. -CH.-. - CH . CH . CH . - .

上尼莱中,

T. 8. 5.

- C H (COOR) C H。 - を示す (カルボニル 苗は、また、オキシム、ケタールまたはチオケ クールまたはエノールエーテルの形態であっても オヘキしてちゃロキング雑な前記アガキグメード

-CH, COCH, -. -CH, CHOH-.

-CH (CH.)CH . CH . -.

-CH (CH : OH) CH : - # EH

B (# . 25

ルまたは低級アルカンカルボン数のエスチルの

形型であってもよい)、質状位:記載の代合

3. 自检底、卒中、心筋限器、效症、助原理化 係ならびに超信を治費するための困難の製造に対 する活性化合物として使用される額求項1又は2

WIL. - CH . - . - CH . CH . - .

-COCH.-. -CH (OH) CH.-#24 - (CH1): - . - CH : CH (CH1)-. -CHECH-, -CHECH-CH.-.

-367-

R'-A-(N),-X-(CH,),-(Y),-B-Z-COOR (1)

3. 発明の詳細な説明 本兒明は, 一般式

特間平2-235853 (3)

ルキル)アミノー旺級アルキルエーテルまたは低

投アルカンカルボン酸のエステルの形態にあって

-CH, CH. -. - CH (CH.) CH. -.

-CH - - . - CH = CH - # At

- C (CH)=CH-を示し、

сн (сн.)сн. -. -сн-си-.

-CH - - CH = CH -.

-CH + CH + Q - . - O CH + - .

YH. - CH . CH . -.

2 H. - O CH . - . N H . CH . - .

R W · O S · S N · H A A H · R N · O S · 本別

XH. - CONR - -. NR . CO -.

·CH,COCH,一を用し、

歯属、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム この型の歯の質は、アルカリ金属、アルカリ土類 サリチル酸との温である。式1の化合物は、米 ロ酢酸、クエン酸、フマル酸、コハク酸または 式1の化合物の生理学的に許容し係る塩の所 14、生理学的C許容し得る炫健例えば遺像、 咳酸 または損職、または有限数例えばメクンスルホン 聲、 ロートルエンスルホン酸、貯骸、トリフルオ た、生理学的に許容し得る場番と場を形成する。

一般式!の好ましい化合物は、面頂における (W) .. (CH+).. (Y) .. X & L U Z & に存在するに、0、NおよびS頭子の総数が6で

(1)

R'-A-M-X-{CH: } .-8-2-COOR

の化合物である.

大1の化合物の他の下位群の化合物は、式

の化合物である。

ジアステレオマーまたはその混合物、明えば 1 個またはそれより多くの不斉に原子を合有す る式1の化合物は、対果体(エナンチオマー)、 りた礼符の形質にむるにとがたまる。 佐イオンの形態にあることができる。

アルキル、フェニルー係扱アルキル(これは

- COORにより買収されている) または略

(カルボニル雑は、またナキシム、ナキシム エーチル、ケクールまたはチオケクールまたはエ ノールエーテルの形態であってもよくそしてヒド ロキシル基は低級アルキルエーチル、ジ(低級ア

-CH . COOR # 22 - Y - B - Z - COOR

18 1 は、水乾、角袋アルキル、角数アルコキ

フェニル国分においてアミノ、アミジノまたは

8" は、木素、低級アルキル、フェニル係数

-C (Q', Q')-CH (SSCH.)-.

-C (Q', Q')-CH (O,H) -.

-CH (CH: 0H) CH:-#64

-СН (СООВ) СН - 七条示し

R・は、アミジノまたはグアニジノを示し、

になって3-~6-貝路和環を形成し、

あるかまたはこれらが結合しているC原子と一格

Q・およびQ。は、水粉または毎級アルキルで

-CH:-. -CH:CH:CH:-. -C (Q', Q')-CO (CH.). -.

-CH (CH))CH, CH.-.

- CH . CO CH . - .

フェニルー低級アルキルを示し、

Rは、木繋、圧災アルキル、フェニルまたは

式1の化合物の下位群の化合物は、式

R'-A-X-T-8-2-COOR

る式I aの化合物、または、W=-CH,-てお - CH=CH‐または‐C (CH・)=CH‐でお -CH + CH + - . - CH (CH + CH + - -9. b=1でありそして2が-0CH:~. -CH (COOR) CH : - TB9 & LT Z = - 0 CH , - , - NR * CH + - , -CH:CHOH-*たは

-CH (CH1)CH1-. -CH=CH-.

ンモニウム塩である。式1の化合物は、また、双

塩、明えば、Na、K、Caまたはトリメチルア

-CH (CH1)CH (SSCH1)-

-CH (CH 1) CO -.

Y = - CH , CH , - . - CH , CO - .

このような好ましい化合物の例は、

ある化合物である。

伍段アルキルアミノ、シ低級アルキルアミノ また シ、ハロゲン、庇設カルボアルコキシ、アミノ、

はアミシノをボし、

日・は、木杵、角数プルキル、角級プル アミノ、圧殺アルキルアミノ、ジ低級アル キルアミノまたは路-2-C00Rまたは R。は、水紫、低級アルキルまだはペンジルを ロキツ、くロケン、麻破とろボアプロキツ。 -CH=CH-(CH:), COORを示し、

6は、0~2の数数を示しそしてのが1である 場合もおよびりはりでありそしてaまたはbがり a. cおよびdは、Oまたは1を示し、 nは、O~4の数数を示し、 と異なる場合はこは0である。

記代合物を使用することならびにこれらの化合物 さらに、本発形は、式1の化合物およびその塩 の製法、自栓症、卒中、心筋疫器、炎症、動脈硬 化底および間鳴を拾取するための医薬の製造に上 を含有する密楽に関するものである。

の例は、メチル、エチル、プロビル、インプロビ ル、ローブチル、第2ブチルまたは第3ブチルで 原数アルカンカルボン数 (適当である場合にて あを意味する。それ自体またはブルコキシまたは アルキルアミノの構成即分である既設アルキル路 - 低級。なる雄は、1~6個のC原子を有する

プロピオン競および路鼓である。 ケクールお 中に存在するヒドロキシルはエステル化されて よびチオケタール番の例は、低級アルキルお よびほ毀アルキレンケクールおよびチキケ タール的えばシメトキシ、エチレンジホキ シ、ジメチルチオおよびエチレンジチオ語で ある。研設アルキルエーテルの関は、メチル いてもよいという場合の)の所は、群談、

もよい。水和は、製造方法中に行われるまたは式 式1の化合物は、治媒和、特に水和されていて -CH:-C (OCH;)=CH-T&5.

およびエチルエーテルである。 エノールエーテ ル箱Yの覧は、 ^~CH=C (OCH;)-および

药仁羟炔丁合办, 主仁位 (10) 一路其

(式中、A、B、W、X、Y、Z、R*, a, b 合物におけるアミジノまたはグアニジノ苔の保護 およびらは前述した意義を有しそしてB!は保護 R" - A - (K) . - X - (CH.) . - (Y) . - B - Z - COOR* (U))

されたアミジノまたはグアニジノ路を示す)の化 H*H-A-(N) .-X-{CH:).-(Y) .-B-Z-COOR" (1V) **茲を除去するか、または** (c)一股式

COEは活性エステル数を示しそしてR'、A. を、グアニジノ路に変換するか、または N . - A - (W) . - COE (q) 一般式

-- C (CH.)=CH-である式1ちの化合物であ -СН (СН.)СН . -. -СН = СН - ж た H -NR . CH . - . - CH . CH . - .

よらに、肝ましい化合物は、B゚ がてき そしてXが-NHCO-または-CONH-であ ジノである一般式1の化合物ならびにYが 2が-0CH:-または-CH:CH:-であり -CH;CH;-#たは-CH;CO-であり.

一段式1の化合物およびその頃は、本発明によ Rは、邱ましくは水転である。 る化合物である。

NC-A-(E) .-X-(CH.) .- (Y) .-B-Z-COOR* (II) (a) 一般式

0.只能送した蜘蛛を拉しゃして遊型だめる場合は 分千中に存在するカルボキシル番はエステルの形 (式中、R°は低級アルキルまたはペンジルであ 9 € L T A . B . W . X . Y . Z . a . b 8 £ U 題にある)の化合物中のニトリル番を、アミジノ

チルの形態にある)の化合物におけるアミノ番 およびっな哲逆した解散を存しそして過当でわる 場合は分子中に存在するカルボキシル路は、エス (式中、A. B. W. X. Y. Z. R *. a. b

(武中:日は国君主たは異君を示すかまたは Wおよび&は前述した意義を育す)の化合物を、

排開平2-235853 (B)

(其中, Y. B. Z. R°. R°. もおよびのは 17治した歯蓋を発す)の化合物と反応させ、 HNR - (CM.) .- (T) .-8-Z-COOR.

られた一般式1の化合物中に存在する智能路を 異性させるような方法で、製造することができ 過せためも組合な存在さってソジルなに。 予予 去しそしてもし必要である場合は、この方法で時

はアセトン中において沃化メチルセメチル化しキ の代りに存在する式しの化合物)を貯扱アンモニ クムと反応させることによって行うことができ 方法(n)におけるフミジノ高へのニトリル路 の政协は、それ自体既知の方法によって、例え ば、ピリジンのような商科中においてニトリルを ほ化木禁およびトリエチルアミンのような国路と 反応させてチオアミドを用、硬合の化合物を附入 してこの方法で得られたメチルチェホルムイミド リル代合物 (四5路-C (NH) SCHiがR・

茲により保護することができる。 森R''の例 シノ箱は、ヘンジをエキツカドボニでせたロ 買3ブトキシカルボニルのような智道の保護 方括(6)において、アミツノおよびグアニ -NHC (N-BOO). NH-BOO (基中. は、 - C (NH) NH - CO - D ペンジル・ DAB. ONHN (NN) DHN--C (N-Boc) NH-Boc.

日ののは第3プトキシカルボニルを示す)であ

うなほによる処理により除去することができ これらの保証基は、それ自体既知の方法で、例 為の場合は復独木素原的によりまたは祭3プトキ シカルボール語の塩合はトリフルギロ群級のよ 人は、人ンジグナキシングボート語のたは一下ロ

のアミノ語の緊急は、約40℃までの温度で Na, CO,またはNaOHのような協路の存在 方法 (c) におけるようなグアニジン語へ 下に台いて2~S-インチキ研帖エタンスルボ

は2におけるオレフィンを二種結合の木軽部面・ および行へのカルボン製造の気吹さめる。 ネートと反応させることにより実践することがで

別は、ローニトロフェニルエステルまたは4.日

- シメトキシー1.3.5-トリアジン-2-イ

式Vの化合物における陌性エステル路COEの

ナルVとアミンガとの反応は、それ自体抵知の方

浴で、トリンナルアミン、N-メナルモルホリン

ルエステんである。方法 (d) における活性エス

またはピリジンのような遺跡の存在下で製造する

ことがて ある.

これらの変化は、それ自体展別の方法で、例え ば水柱のアルコール性NBOHのような塩路で処 国してエスチル基を加水分解することによりまた てエーナルおよびケクール越を脳裂すること によりまたは丫または2中に合有されている は水柱のアルコール供塩酸のような611で処理し - C = C - 結合の信格水素協加により実施するこ £ № τ 8 δ.

式川-Mの出現化合物は、以下に記載するよう にして製造することができる。

R*-A- (1) .-COE

エステル路目。は、それ自体既知の方法で、水素

間片方法の生成物中に合行されているペンジル

独様の存在下における水素部的により除去するこ とかできる。式1の化合物中の百種類の政化と

加分解例えばPdまたはPtO・のような責金属

Ê

(式中,另" は一CN、 茲吊",東たは保証された アミノ蕗を示しそしてEは活性エスチル番また 比四聚主た红具数毛示す)の位所得体を、一般 5 8 -- A- (T) .- 50 .E

して過当なものは、エステル番R。および番 R°. R°. R°およびY中に存在することので るるエステル菌の加水分別、猫Y中に存在するこ

とかできるエーナルまたはエノールエーナル番。

ケクールまたはチオケクール塔の開設、番丫また

氏子。との。05.1世では、80.2日になる のアミンと反応させて式に、 川または14 (式中 <u>8</u> f)の化合物を問ることができる. MH (R") - [CH.] . - [T] . - 6-2-COOR"

ECO- (CH.) .- (Y) .-8-2-COOR* 耳囊后, 一個代

ŝ

ESO. - (CII.) . - (Y) . - 8 - 2 - COOR* の数気は存む、一般式

Œ.

R * - A - (T) . - HIR *

のアミンと反応させて、式11、川東たは17(式中 X II 路 - N B · C O - 東たは - N B · S O · - を 9 示す)の化合物を得ることができる。

によって実施することができる。例えば、化合物 エステルまたは混合無水物または酸塩化物の方法 700-4.8-9XF+9-1.3.5-F9 アジンと反応させて活性エステルを伺。この化合 協合は、それ自体抵知の方法で、例えば、活性 竹または頃の化合物を製造するために、相当する 目をNIメチルモルホリンの存在下において2-

イドモトリエチルアミンのような恒路の存在下に 物を反応不内においてできンパと反応をせること かである。また、活性エステルとしてローニト ロフェニルエスナルを使用することが可能であ 5. 目をインプチルクロロホルメートと反応させ ることによって、既合気が始を取ることができ 6. このようにする代りに、式帽または饰のハラ おいてアミンダと反応させることがでほる。

特間平2-235853 (B)

設プミノ路またはカルボキシル器を合作する場合 キシカルボールかめる。 かんボキシル猫は、メス テル化によって例えばアルキルエステルとして保 賃することができる。このような茲の購入および 始去は、それ自体既知の方法で契値することがで 反応制が、基人なよび日中に第1級または第2 アミノ茲に対する過当な保障器の例は、野3プト には、これらの基を保護することが得知である。

保証されたグアニシノ路、内人は-NIIC (N-Boc) -NH-Bocit, t-79/-ル、木およびトリエチルアミン中でアミンを

> N. N. - ピス (ヒーブトキシカルボニル) - S - メナケインチャ既終と仮応させることにさっ て、アミノ基から課収することができる。

保護されたアミジノ器を育する出発化合物です たは物は、化合物=に対して耐溶したように、過 当なニトリルをアミジンに交換しそして役合の 化合物を保護器を与える抗磨と反応させるこ とによって製造することができる。例えば、式 - C(NH)NH-CO-OKングかの保証され たアミジノ基は、トリエチルアミンの存在下に おいてアミジンかスンジルクロロホルメート ヒ反応させることによって形成することができ

るそれらのおよびどトロネクチン、コラーゲンお 個小路のフェブッノゲッフもブター (超級位款 II b / II a) に対するフィグリノゲン・フィ プロキクチン およびフォンウィルブランド因子 (von Willebrand factor)の結合、および、借っ な型の協協の袋園上の相当するレセプターに対す 式」の代合物、その治媒和物はよびその単位、

に使用することができる。更に、本発明の化合物 特は低待を阻害する。それ故に、本発明の化合物 協設および組織ーマトリックス相互作用に影響を 与える。 待に、 完合信は、 自小阪トロンドンのな 反々を当しゃした信仰級、降中、心能教育、女鼠 および動気硬化症のような反動の抑制または防止 は、数価価値に対して影響し、特に本発感の代合 は、また、抗烈疾科として使用することらでき よびシミニンのような街の粘磐が無白質の粘合を 阻害する。それ故に、本見明の化合物は、臨路一

フェブリノゲンひセプター (監獄白食 11 b /11 e)に対するフィブリノゲンは合の配数 は、次のようにして延明することができる。

フィニティークロマトグラフィー (Analytical Biochemiatry 151, 1985, 169-177 | 43 £ U カト 自ぐ故のトゥイトン×-100 存式等 ぞの 乾鉛白女ニ 5 / 10 5 6 12 、 4 し 17 フ クチン・ア Arg-Gey-Asp-Ser771211 カラム上のクロマトグラフィー (Science 23)

特間平2-235853(8)

ルホン盤一水和物B22㎡を加えて中和する. 次

数を、評去し、少量の木で洗散しそして高昇型下 で乾燥してp-(2-(アミシノベンスアミド)

経歴物を水20点に隠滅しゃしてサードルメンス

る,63℃で2時間後に、反応混合物を激縮し、

エチル】フェノキシ酢酸のロートルエンスルホン

健康を得た. 軽点200℃以上。

る. 以下に記載する 1 C。適は、固定したレセブ ターに対するフィブリノゲンの結合を50%まで るフィブリノゲンの結合を、ELISA系 (政党一結合免疫免益対決)を使用して設定す 阻害するのに必要な試験物質の議既に相当する。 あられた レセプター蛋白質をマイクロタイタープ レートに結合をせる。固定したレセプターに対す 1986. 1859-62) によって精製する。この方法で

10.**(メリ 0.37 0.04 0.64 0.1 0.72 生成情の 20 36 40 45 48 78 10.*(アリ 0.47 0.1 0.01 0.3 0.03 0.97 生成情の 81 82 83 間の毎年 10.0000 0.0001	東京の事の	-	7	2	13	8 1	
20 36 40 46 0 0.41 0.11 0.01 0.3 81 82 83 0 0.00 0.0001 0.000	(80)	0.37	0.04	0.64	1.	9.72	1
81 82 83 9 0.00 0.0001 0.000	在の	2	=	=	\$	**	2
81 82 0.08 0.0081	1C. (/N)		1.1	0.0	-	6.03	2
0.08 0.0081	生 (2) (3) (4)	=	_	82			
	1Co. (FK)	9.0		1900	9.6	100	

ラッカー処理経済、結核団段別、保質および秩 式1の化合物、その海域和物表なはその塩を含 有する調学的租製物は、疑問的に、例えば段別、

の魅力液に、H。Sを45分類入する。12時間

ーシアノベンスプミド) エチル] フェノキシアセ しそして砂液を懸みに!N塩袋、水、鼠柏敷灰燈 ナトリウム治液および水で洗路し、吸吸ナトリク 4.上で乾燥し次に蒸覧する。 残留物の慰溺液を エーチルノシクロロメタン/へキサン中で製造し もして舒通し次に得られたメチル4~ [2~ (ロ か/水中の残留物から悲脅液を製造しそして行過 1. 1.最の懸濁液を加える。反応混合物を、窒 当で一夜道杯しそして吹に激ねする。 呼吸スチ したり2.45mおよびN-メチルモルホリン れているエチルエステルの製造と両様にして製造 を0 ℃に冷却しそしてジクロロメタン40 14中の セテート (西海公園2.809.377に記載さ メザガキー (2ープミノエヂル) ーフェノキジブ テートを乾燥した。軽点149~151℃。

Ŋ1と同様にして、メチル4~ [2~ (p-ジ アノベンズナミド) エチル] ー2ーヨードフェノ キンプセテートから、魅点205~206℃のメ チルー4 [2- (pーアミジノベンズアミド) エ

> ミツノベンズアミド) エチル] フェノキンプセ ナートのブセチート塩800mgの整滑液に加え 水1. Balt中の水酸化ナトリクム99mgの溶液 を、メタノール中のメチルロー [2 - (p - 7

> > る場合は、牧奴ゼラチンカプセルを使用する場合 に、何れの眞形刻も必要でない。治療およびシ

ス. 脂肪、中国体および液状のポリオールであ る。しかしながら、活住化合物の特性が適当であ

リン酸またはその塩である。秋質ガラチンガブな ルに対する適当な威形剤の例は、価物油、ワック

低質 ゼラチンカブセルに対して使用することので まるこのようなば形剤の頃は、ラクトース、とう もろこし戦勢またはその誘導体、タルク、スチア

物を選挙的に不活性な無機または有機成形剤と飛 合することができる。投剤、関液関錠剤および

反対、ラッカー処理技科、経験環境対および研 質ゼラチンカプセルを製造するために、活性化合

沿液の形態で非経口的に行うこともできる。

の形態で経口的に、または、坐剤の形態で直導

的にまたはスプレーとして役与することができ

質ゼラチンカプセル、沼液、乳溶液または整湯液

請開平2-235853(7)

٠.

る。しかしながら、投与は、また、例えば注射用

ポリオール、シュクロース、硫化塩およびグル

ロップの製造に対して油当な既形解の既は、木、

ドロフランプを基中のチタミン6、85mの整治 奈ら渓ぎする。 カニジン4まも密加した望原な ペーストを形成させ、これを、室道で1時間後 ゾイルクロライド目、2ちょの俗儀を、テトラヒ チトラヒドロフラン2ち 4中の4ーシアノベン 出売物質は、次のようにして製造した。

チル] -2ーヨードフェノキシアセテートの酢機

组を得た.

ヨードフェノキシアセテートの野様信から、 拠点 250で以上の4- [2- (p-7ミジノベンズ アミド) エチル] -2-ヨードフェノキシ酢酸を (ローブミジノベンズアミド) エチル] -2-液で処理することによって、メチル4~(2~ りつぶして気色の効果ち、8gを得これを呼吸 に、資格する。 残留物を貯除エチルと1N培献と 田浜を水で花造し、現間ナトリクム上で乾砕し次 **に滅死する.製図物を填化メチレンと一般にす** の間に分配し、酢酸エチルで2回角出しそして物

され

50点に懸滅しそして酢酸30点中の一塩化沃素 6.5mを加える。盆田で3時間後に、反応混合

も糸道路つかつた耳び回行メチワンと一路にすり

する。残留物をジメチルホルムアミドカロはに浴 降し、粉末状故観カリウム4. ちょおよびプロモ 酢はメテル3.78を加え次に混合物を置置で1

しぶす。形成した沈智を、吸引が送しそして乾益

クロマトグラフィー名編した娘ベージュ色の ミシノベンズアミド) エチル] ー2ーカルボメト キツメトキシンメニル] ームーベンナノドート (治駐局としてジクロロメタン/メタノール (19:1-4:1) を使用してシリカグル上で シメトキシーフェニル] -4-ベンテノドートか 5. ペンジル(E) -5- [5- [2- (p-7 ルおよび酢酸アンモニウムで処理することによっ て、ペンジル(E) -5- [5- [2- (p-シ アノベンズアミド) エチル] ー2ーカルボメトキ 2017年四位にして、高次に現代水林、沢代メチ

出発物質は、次のようにして製造した。 泡状物)を得た.

点を有するプセナート塩として、メチルロー〔2 る。これな声光しそしたメタノーなかの再次数を せる。 商員空下で乾燥した後、2000以上の配 - (ローアミシノベンズアミド) エチル] フェノ メタノール20単に治界する。酢酸アンモニウム 2. 0mを加えそして混合物を次に2時間鑑温 で反応させる。この間に、無色の沈冀が形成す 路上の税留物を直接がセトン30点に影響し次に 沃化メチル4組を加える。2. 与時間後に、沈殿 第17年られた治液や・激怒しゃしたメタノール中 の残留物の懇談液を製造しそして評過する。評過 を伊去し、少量のアセトンで改改し次に乾燥後、

出発物質の製造

#\$/kgの投与量が成人に対する経口投与において

過当である。

0.1~20mg/kg. 好ましくは約0.5~4

あしなければならない。一般に、1日につき約 の場合における個々の状況に適合するように辺

ことができる。色浴した疾患を切割または防止す る活性化合物の投与数は、広範囲な照界内で変化 することができる。そして勿論それぞれの特定

前,甘味剂、酱色剂、圆味料、浸透压を变化する 塩、緩衝剤、酸関剤または酸化防止剤を含有する

は液状のポリオールである。繋学的組成物は、更 后、穷癖烦、可陷化粒、安定剂、强酸剂、乳化

または現化商、ワックス、脂肪および半液状また び揺物油である。単剤に対する適当な例は、天然 米、アルコール、ポリオール、グリセロールおよ コースである。注射用溶液に対する適当な例は、

-374-

キシアセチートが得られた。

出し次にエクノールから再結唱して観点160℃

のメチル4ー [2- (P-シナノベンズアミド)

よびの、5N塩酸の間に分配し、酢酸スチルで値 特間進持する。次に、反応配合物を酢酸ユチルガ

エチル] -2-ヨードフェノキシアセチートを

3, 5ートリアジン1. 79mの0℃に冷却した 影演後に加える。直端で3時間後に、反応混合物 メタンチのゴ中のワーシアノ安息管設1・47m Nーメチルモルホリン1、12mを、ジクロロ および2ークロロー4.6ージメトキシー1.

宝道で水柱のメタノール性水酸化ナトリウム浴

アミド) エチル] フェノキシアセチート2. ロミ

0でのピリシンノトリエチルアミン (7:1) 24世中のメチル4- [2- (ローシアノベンズ

ナン位を印た。 の混合物を、アルゴン下100℃でも時間加熱す

トを得た。 (11) 全加えるようにして行う)。 次に、混合物 を緊急に冷却しそしてジクロロメタンでうすめ 6. シリカケル上でクロマトグラフィー処理【伯 スージュ句の王宙女をパフトスンジャ(m) 15 トリフェニルホスフィンねよび酢塩パラジウム 質烈メーナル/石油メーテル(1:1)】して、 5 (5 時間優に再び阿じ舞のトリスチルアミン、

- [5- [2- (p-シアノベンズアミド) エチ 4] -2-カアボメトキシメトキシフェール] -

4-スンサノドート4日の職を得た。

割2と同様にして、ペンジル (E) ーちー (5 - 2 - カチ共々メヤキシメトキシントイプ) - 4 - [2- (p-ブミジノベンズブミド) エチル]

出を異路する。田生成体をクロマトグラフィー的 買った、 紙句のお置な街につたベングが2 – (o リェーチルのMに分配しそしてエーチルによる値 -アセトキシ- ロートリルオキシ! ユチルカルバ メート2. 16を得る.

メタノーガ中のスンジル3ー (ロープセトキン ロートリルオキシ) ユチルカルバメート18の 治済を、10%Pd/技界の存在下において結ね まで水紫原加する。伊通ねよび蒸発性に得られた 気質物を、クロロホルムに治解しそしてトリエチ ルアミンの、75㎡および4ーシアノベンゾイル クロライドBBO=6を加えそして混合物を30分 頂片する. 女に、0、ちれ水戯化ナトリウム俗 資。0、5 N環線 8 よび木で茶器し、乾燥しゃし

て、 組点143~144でのメチルロー [2-(ローシアノベンズアミド) エトキシ] フュニル アセチート620mを得た.

て国際する。我国権を呼吸エテルから再結晶し

聞ると耳谷にして、メチルロー (2- (ローア

水/米から) の一米苔色とした (E) −5 − (5 -2-カルボキンメトキシフェニル] ー4ーベン - スンナノメートを登る性的木分解することに よって、肚点241~248℃ (アセトニトリ - [2- (p-アミジノベンズアミド) エチル]

トから、魅点22~223℃(エタノールか 吹しと反法にしてメポルロー (2ー (ローシブ ノベンズアミド) エトキシ] -フェニルアセナー ら)の貯穀項としてメチルロー [2ー(ロープミ ツノスンメアニド) エトキシ] フェニルアセチー

スンジガネキンと みボニアーローアミノー エチプ アイオダイド3. 05まと反応をせる。100で かな時間後に、議合物を無発し、残留物を水およ **状数カリクム2.88の存在下においてN.N** しかメサガサガケリのド30点中で、メサガチー ヒドロキシフェニルプセナート1. 66 m キNー 出発物質は、次のようにして製造した。

ナートの前段点から、最点183~184で (木/アセトニトリル) の無色の計状晶としてP - [2- (p-アミジノベンズアミド) エトキ ミシノベンズブミド) エトキシ] フェニルプセ シ】フェニル酢値のロートルエンスルホネートを

ニルブセチートから、騒点221~222℃ (エ 宏しれ経帯にして、メナガロー [2ー (ローツ アノフェニルスルホンアミド) ーエトキシ] フェ タノール)の飯色の枯槁としてメチルロー〔2~ (ローアミジノフェニルスルホンアミド) エトキ シ】フェニルアセナートの酢酸塩を得た。

出発物質の製造

汨黙も智は、スングガキキツセルボート語の木 気込切分解およびその後のトリエチルプミンの序 王下における4-シアノベンゼンスルホニルクロ 9 イドとの反応によって、ペンジル2 — (ローア セトキシーロートリルオキシ) ムチルカルバメー トからほた。

18周平2-235853 (10)

5080 30mを通して評過する、炉液を腐乳 しもして米/メタノール(10:1)を倒圧して し、気むな販品形のメナアロー(2)(ローアミ キシブセチート値数551、0mを呼ん。1凡数 和冬菜免除去した後に得られた残留物を、メ MCIゲル35m上でクロマトグラフィー処理し シノスンカンステキンアニド コテろ) レェノ ケノーケノ大に沿环しゃつトワパン・シャエー (KBr) 3117, 3053, 1758. 1681, 1512, 1333, 1228.

1. アプセナートの野製造から、発成210~

2115(木から)の紙色の詰詰としてゥー [2 - (ローアミジノフェニルスルホンアミド) エト トシ】フェニル貯穀のロートルエンスルホネート

安2と回案にして、メチルロー [2 - (ローナ : シノフェニルスルホンアミド) エトキシ] フェ

<u>8</u>

右代メチワン20点中のローツアノくンホンス ルホニルクロライド1. 21mの治液を、20分 以内に、0~5℃の間代メチャン~5番8よびト リエチルアミン1. B5世中のメチル4- (2-アミノエチル)フェノキシアセテート位数塩 (組成190℃) 1、47mの偏体的液に加え 出発物質は、次のようにして収退した。

てアセトン15世中で妖化メチル15山とともに

3 時間加熱温度する。反応混合物を、用び真理療 **吊しそして凝密数をクロロホルム 120 Jetに おいて酢酸アンモニウム1、30gおよび酢酸**

通す。 反応流台物を超過に一夜保持し次に真空中 で蒸発性菌する。チオプミド1、65mを待そし

セテート 1. 49gの泊嶺に、硫化水転布60分

0~5でのピリジン15よおよびトリエチルア ミン1. 5点中のメチガワー (2- (ローシアノ ヘンガンスグホントホド) ドチル] ひょしキツア

<u>8</u>

でおか。

5、 超過で2時間頂牌した後、 明過の約回を実施 しそして危虫疫物を、クロロホルム/nープロバ

1. 0㎡と一世に放送で3日間は対する。治

ノール/30%NH1(1000:10:1) をほ 用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理す ナンから阿路路した。 勘点148~149℃の製

色の針状品として純粋なメチルロー(2-(p-

ツァノスンポンスルホンアミド) ドチゎ] フェノ

キシアセチート1、96mを併た。

5. TLC一路等フラクションセアカトン/ヘキ

ミド) プロピル] フェノキシアセチート1. 16 まから、魅点209~210℃ (メタノール いち) のメチだロー [(S) -2- (p-7ミジ [(3) -2- (p-ケナノスンボンスルホンプ 聞11におけるようにして、メチルロ・

ノスンおンスガギンアミドー ソロパルー シェノキ

- 2 - アミノブロピル] フェノキシアセナート語 スンセンスルポニグクロウイドも反応させること 食道(独点150~152.) およひ ターシナノ 出発物質は、ピリジン中でメチルロー [(5) によって得られた。 魅点120~122で、 シアセテート470mを得た。

> 4個後50単中のメナルp-(2-(p-ブミジ ノベンゼンスルホンアミド) エチル] フェノキシ

アセナート位替位2.0gの治液を、アルゴンド で90分貨件する、処理するために、移道型を便 単して中むして pile ~~となしそして配合物を

スタノール100点および1N木間化ナトリウ

フェノキシアセテートプセチート (例13) か 後で協会し当然で処理するようにして、例12 におけるように. メチルロー { (S) -2- (p 9. 女子な気配形のp- [(2) - 5 - (p-7 - アミジノベンセンスをホンアミド) プロピル] ミジノベンセンスルホンアミド) ープロピル)

> 6 0 でまでの部度で異型激怒する。 析出した結晶 P. 型引が去しそして K. O. H. 上で S. O. でで真型 代益

(ローアミシノベンゼンスルホンアミド) エチ

1.]フェノキシ酢酸1.70mも単醇した。

98

「る、私点292~293での純粋なp- (2-

-376-

レメノキシ酢製造製造も形式。 一氏序 (KBF)

ル]フェノキシ酢酸340mを得た。

(pーシアノーNーメチルフェニルスルホンアミ ドトエチル]フェノキシアセチートT00mmか エチル] フェノキシアセテート恒数債450mgを ら、純粋な熊尾形のメチルロー【2ー(ローアミ ジノーN-メチを-フェニルスルホンアニド) 1519, 1341, 1219, 1159, **時た。 IR 搭 (KBr) 3372,3136,** 3047, 1754, 1682, 1610, 用11におけるようにして、メチルター [2ー

出発物質は、調過でジメトキシエクン中におい てメチルロー [2 - (ローシアノベンセンスルホ ンアミド] エチル] フェノキシアセテート (例] を参照されたい)をプチルリチウムおよび沃化メ チルと反応させることによって製造した。 出現物質は、糞醤でジメトキシエクン中におい び臭化ペンジルと反応させることによって術 た・最点108~109℃(プセトン/ヘキサン て、メチルロー [2 - (ローシアノベンゼンスル ホンアミド) エチル] フェノキシアセチート (例1を参照されたい) をブチルリチウムおよ a (6 a

(例17) 340mgから、融点275~276℃ (分解) の純粋なP- [2- (p-アミジノ-N 【p - アミジノーN - ペンジルフェニルスルホン アミド) エチル] フェノキシアセテート協設塩 例12におけるようにして、メチルロー【2ー - ペンシルフェニルスルホンアロド) エチル] フェノキシ酢酸240mgを併た。

M 2 0

ドロキシスチル] フィノキシアセチート660m (ローシアノベンゼンスルホンアミド) ー1ーヒ から、魅点227℃(分解)の純粋なメチルロー 例11におけるようにして、メチルロー [2ー

アミド)エチル】フェノキシアセチート塩酸塩 (例15) から、核枠な無定形のロー [2-(P - アニジノーN - メチルフェニルスルホンアニ ド)エチル] フェノキシ酢酸塩酸塩を得た。 1 R (ローナニジノーハーメチルーフェニルスルホン 例14におけるようにして、メチルロー [2ー 符 (KBr)、3277、2842、1682、 1609, 1512, 1421, 1335. 1227. 1156. 823cm".

エチル] フェノキシアセテート塩酸塩400mを ミド) エチル] フェノキシアセテート1. 0mか ら、残砕な熱定形のメチルロー【2ー(ロープミ ジノーN-ヘンジガーフェニルスルホンアミドー 年代, 184 (881) 3348, 3031. 1756. 1678. 1607. 1510. (ローシアノーN – ベンジルフォールストポンア 例11におけるようにして、メチルロー [2ー 1340, 1210, 1159, 852, 724.697ca".

-1-ヒドロキシエチル] フェノキシアセテート [2-(ワープミジノベンセンスルホンアミド) 链酸组300mgを得た。

出発物質は、ピリジン中でメチル4- (2-7 ミノー1ーヒドロキシエチル) フェノキシアセ - シアノベンゼンスルホニルクロライドを反応さ せることによって得た。軽点126~129で ナート協関位(独点123~125℃)およびP (アセトン/エーチルから)。

ド) - 1 - 七ドロキンスチル] フェノキン弥録 ヒドロキシエチル] フェノキシアセテート塩酸塩 [2- (ローナミジノベンセンスルホンアミ 明12におけるようにして、メチルロー [2ー (関19)260mgから、雑粋な無配形のPー 150 mgを得た。 1 R苷 (KBr) 3431. 3036, 1688, 1608, 1672. (ローフミジノベンゼンスルホンアミド) ー l ー 1511, 1419, 1321, 1152.

-アミシノベンズアミド) -1-ヒドロキシエチ. ル]フェノキシアセテート協設指450mを得 チル]フェノキシアセテート650mgから脱点 215~218この純粋なメチルロー [2-(ロ (ローシアノベンズアミド) -1-ヒドロキシエ 例11におけるようにして、メチルロー [2ー

純粋なメチルロー(ローアミジノフェニルスルホ ンアミドアセチル) フェノキシアセテート値設備

シアノフェニルスルホンアミドアセチル) フェニ キシアセチート460mgから、白色の色米として

M11におけるようにして、メチルロー (ロー

によって得た。 路点140~142で (アセト ミノー! ーヒドロキシエチル! フェノキシアセテ ─ト塩酸塩 (発点123~125℃) およびP‐ シアノベンジイルクロライドを反応させること 出現物質は、ピリジン中でメチル4~(2-7 ン/くキホンかの)。

ンガンによるメチルロー [2 - (ローシナノベ

出発物質は、クロロボルム中における二値化マ

1511, 1333, 1217, 1170,

3078, 1751, 1680, 1599. 250mgを積た。1R帯 (KBr) 3375.

ンセンスルホンアミド) ー1ーヒドロキシエチ

ル】フェノキシアセテートの酸化によって舟 た。 独成160~163℃(アセトン/ヘキサン

> アミジノベンズアミド) -1ーヒドロキシエチ 例12におけるようにして、メチルロー [2ー (ロープミジノベンズアミド) -1-ドドロキシ メチル] フェノキシアセテート国設備450 mgか ら、魅点250℃以上の純粋なp-【2-(p-

m51.

アミジノフェニルスルホンアミドアセチル) ジェ 例12におけるようにして、メチルロー(ロー 例 2 4

炭酸カリウム40mg, エタノールしの減および水 例11におけるようにして、メチルロー(ロー ルスルホンアミドプセチル) フェノキシ群群 ノキシアセテート協議塔(8823)180mgか ら、段神な結晶性のロー(ロープミジノフェニ 80mg年明仁, NMR带2, 49, 2, 50, 3. 30, 4, 44 (d), 4. 35 ppm.

1542, 1485, 1422, 1360, 12 32. 1177. 9948£U710cm".

> 出発物質は、クロロホルム中における二酸化マ ンガンによるメチルロー (2-(p-シナノベン ズアミド) ー1ーヒドロキシエチル] フェノキシ プセチートの酸化によって得た。 観点200~

単位120mgを切た。

メトキシベンジル) フェニルスルホンアミド] エ チル] フェノキシアセテート塩酸塩170mgを削 キシアセテート300mmろ、結ねなメチル p - [2 - [p - ブミジノ-N - (p - かんぱ [ローシアノーNー (ローなみおメトキシベンジ ル) フェニルスルホンアミド] エチル] フェノ 例11におけるようにして、メチルロー [2ー

アミシノベンズアミドアセチル) フェノキシ酢酸 した。女に、木10点を混合物に加え、これを IN HC&で中和して叫らにする。それをス空 資送した 10 点でなしもした必要唇中か一般没成 した。折出した次数を吸引が去しそしてKOH上 4 ㎡の混合物を、アルゴン下窓路で4時間損除 で50℃で真空乾燥した。無足形のp-(p-5.2mgを停た、1R指(KBr)33.54、 3286, 3042, 1647, 1598. ペンズアミドブセチル) フェノキシアセテート値 シアノベンズアニドアセチル) シェノキシアた テート300mgから、融点270~271℃ (分 群)の残等な結婚符のメチルロー (ローアミジノ

メチルロー (ローアミジノベンズアミドフセチ

2030.

ル) -フェノキシアセチート (例25) 80m8.

特間平2-235853 (13)

1386, 1335, 1156, 823, 592

1689, 1609, 1546, 1511,

例11におけるようにして、ジメチル [4ー [2- (ローシアノフェニルスルホンアミド) エ チル] - 0 - フェニレンジオキシ] ジアセチート

9129 . . .

C. 1R# (KBr) 3380. 2952. 1757, 1719, 1684, 1611. 1511, 1285, 1210, 1156. 5 8 6 ca''.

ルロー [2- (ローシアノベンゼンスルホンアミ ド) エチル] フェノキシアセテート (例1を分別 メトキンスンジルノロマイドと反応のなるにた によって得た。 最点118~119℃ (プセト きれたい) をブチルリチウムおよびローカルボ 田原存食は、質治セジメトキシメタン中たメチ ンノヘキャンゲの)・

2. 31mから、白色の無定形の份末として純粋

なシメチル [4-[2-(ローナミシノフェニル スルホンアミド) エチル] ーローフェニレンジオ

> (ローアスシノーNI (ローカルボメトキシベン 馬やな無反形の p ー {2 - {p - アミジノーN -(ローカルボキシベンジル) フェニルスルホン アミド] エチル] フェノキシ酢酸84mを用 りん) フェニルスルホンアミド] エチル] フェノ 6. 1R# (KBr) 3381, 2930. 9812におけるようにして、メチルロー (2ー キシアセチート位位点(例27)150mがら、

キシ」ジアセテート短回位1.3mを得た。18 1759.1880.1596.1515. 1479, 1330, 1218, 1156. 拼 (KBr) 3351.3087.2857. 8 5 0 ca''.

クロライドと反応させることによって得た。題 (2-アミノエチル) フェニレンジボキシージ アカナートカローシアノスンセンスガポップ 点し30~し315(アセトン/へキサンか 出路管質兵、 アンジン中トシメナル3・4ー

田覧智賀は、ピッジン中でメナル4ー(2ー アミノエチル) ー2-メトキシフェノキシアセ ナート値位位 (独点152~154で) および ローシアノベンセンスルホニルクロウイドキ反 瓜させろことによって併た。 胎点132~133

例12におけるようにして、シメチル [4ー

30

(2- (ローアミジノフェニルスルホンアミド)

ヒチル] ーローフェニレンジオキシ] ジアセチー ト 這酸性500≤ℓから、酸点203~205℃ のほやな幼品性の (4 - [2 (p - ブミジノフェ **ニホスルホンアモド)、エチル] ーローフェニレン**

2 - メトキシフェノキシアセテート協能性(例 アミジノフェニルスルホンアミド) エチル) ー 31) 770=6から、融点190~192で(分 フェニルスルホンアミド) エチル] -2ーメトキ 70)の純粋な結晶性の4~【2~(p~7ミジノ 寅12と同様にして、メナル4- [2-(p-ソフェノキシ酢酸610mgも得た。 9132

-2-x++シ-フェノキシアセテート960mg

(ローシアノフェニルスルホンアミド) エチル]

から、気体な無定形のメチル4ー【2ー(Pーブ

ミシノフェニルスルホンアミド) エチル] ー2ー

別11におけるようにして、メチル4ー [2-

ジオキシ」ジ的数400mを用た。

メトキシフェノキシアセテート協議性830mg

七円た. 1R冊 (KBr) 3385, 3091.

1749, 1681, 1605, 1515.

1329, 1262, 1219, 1151.

850.806cm".

チル] - ローメチルーシンナメート1. 0 8か (2- (ローシアノフェニルスルホンアミド) エ ら、気やな気に形のメチル(E)-p-(2-(ローアミジノフェニルスルホンアミド) エチ MIIにおけるようにしてメチル (E) -p-

しひメたせいせいてい トチアー・ローメチャーツ ×+* (E) -p- [2- (p-71917 1) 101メナクーシンナメート首都協の、80

8条件点.

ソナメート自会氏300mg先、メクノード40g 特牒300mgの資加の後、これを大気圧下および 領部で、「地質の大蛇が吸収をこうまた大蛇部首 した。伊通により株様を除去しそして次に俗称も

请周平2-235853 (14)

1.ノスチル) - ローメチャーシンナメート国位位 (数点197~199で) およびローケアノスソ ピンスルホニルグロウイドも反応させることに 丑気を繋立、 アンタンサたメナグ4ー (3ーア よって待た、 独点118~120℃。 93.4

従死した統旣形のメチカロー (2 – (0 – ナミジ

チルーにドロシンナメート協協位 2 7 3 mgを印

ノフェニルスルホンアミド) エチル] ーローメ

1Bーメサル株皮母し4Dmgを添た、1R特 反応時間を24時間に延長する以外は例12に 3けるようにして、メチル (E) - p - [2 -(ローアミシノフェニルスルホンアミド) エチ 々] 1ローメルルーツンナメート歯殻回300mg から、気砕な無気形の(E)-ロー[2-(ロ - アミノジノフェニルスルホンアミド) エチル] (KBr) 3393, 2928, 1698. 1827, 1558, 1479, 1385. 1329, 1246, 1156, 1093, 332. 597ca".

反応時間を4時間に延長するほかは例12に8 けるようにして、メチルロー (2- (ローアミジ ノフェニルスルホンアミド) エチル] ーローメチ (ローアミジノフェニルスルホンアミド) エチ ル.] -ローメチルードドロ様仮替 1 2 0 mgを得 組成200で以上の純粋な結晶性のp-{2-ルートドロシンナメート質は10.200mgから、 3 6

例!1 におけるようにして、エチル (目) ー5 プロピル] ーローメチルー2ーチキフェソーアク ンフート近段右3. ~0m かの、 低析 50 ピル n (E) -5- ((RS) -2- (p-7≥5 ノベンズアミド) プロピル] - β - メチル-2 ーチオフェンーアクリレート値数位2、36名 - [(RS) -2- (p-シナノベンズアネド) 1700. 1679. 1838. 1811. 時代·18年(KBr) 3254, 3057, 1541, 1486, 1290, 1184, 861, 712ca".

打断を滅兵、 パッジンサでメチル (E) -5-[(RS) -2-73/70Kh] -0-x+h - 2 - チオフェン・アクリレートをローシアノベ ソゾイルクロライドと反応させることによって製 貸した。程点163~154℃(7 セトン/くキ +705).

例34におけるようにして、エチル (E) ~5

アクリレート協設点 (例37) 435=gから、終 作な(E) -5- [(RS) -2- (p-アミジ - [(RS) - 2 - (p - 7ミジノベンズオミ ド) ブロピル] ーローメチルー2ーチオフェンー ノベンズミアミド | プロピル] ーローメチルー2 ーチオフェンーアクリル酢220mgを円た、鮭点 230 C M. E.

例36におけるようにして、エチル(E)-5 - [(RS) -2- (pr7% 9/4/7% ド) ブロビル] ーローメチルー2ーチオフェン -アクリレート値数値700mgから、1を行な档 品位のエチル(RS) - 5- ((RS) - 2 -(ローアミワノベンズアミド) プロピル] ーロー メチルー2-チオフェン-プロピオネート協設位 360mg作問た. [R带 (KBr) 3397. 2929. 1733. 1680. 1636. 1548, 1485, 1278, 1021, 3 9

-380-

か) ヒドロツンナメート音数指やローシアノベン て塩化メチレンヤセメチル4~ (2ーアミノエチ (アーブミシノベンズアミド) プロピル] ールー メチルー2-チキフェン-プロピキン数260mg 1633, 1557, 1499, 1401, 5- [(RS) -2- (p-7ミシノベンズアミ 禁色の意腔形の(RS)-5- [(RS) -2-条件た. 1月帯 (KBr) 3262, 2928. 例12におけるようにして、エチル (RS) ー ド) プロピル] - B - メチル-2 -チキフェン-**プロピオネート協議員(仮39)320mgから、**

出発物質は、トリエチルプミンの存在下におい - (ローブミジノベンズフミド) エチル] ヒド ロシンナメート協設信530msを得た。 1 R 特 ナメートファ 0msから、板帯なメチルロー [2 1682, 1633, 1548, 1487, (ローシナノベンズアミド) エチル] ヒドロシン (KBr) 3297, 3088, 1735, 例11におけるようにして、メチルロー [2ー 1295. 1172. 864cm.'.

田苑智賀は、哲穴メチワン中においたトリスチ ルプミンの存在下において、メチル4~(3~プ ミノブロピル)フェニルアセテート指数指(税 点168~171℃)をワーツアノベンゾイル

ピル】フェニル酢酸塩酸塩420gを得た。18 後でHC&で恒砂塔に改換するようにして例 ミシノベンメアミド) プロピル] フェニルアセ ナート塩酸塩650mgから、熱定形の粉末として p- [3- (p-ブミシノベンズアミド) プロ クロライドと反応させることによって命た。数 点122~124℃ (アセトン/ヘキサンか 12におけるように、メチルロー [3- (ローア 帝 (KBr) 3498, 2923, 1670. 1643, 1545, 1517, 1389, 全44

1280, 1136, 839, 707cm".

p- [3- (p-ブミジノベンズブミド) ブロ アセチート塩酸塩1.0mから、純粋なメチル (ローアミジノベンズアミド) エチル] ヒドロシ ンナメート協設版490etから、軽点230で以 上の純粋な柏品性のp-{3-(p-ブミジノベ ンズアミドトエチルトーヒドロ桂皮酸430mを 例!!におけるようにして、メチルロー [3ー 断12におけるようにして、メチルロー [2ー ソイルクロライドと反応させることによって母 た. 融点142~144℃. 鬼43

1155.869.698cm".

ピル] フェニルプセテート指数指の. 75mを (ローシアノベンズアミド) プロピル] フェニル 梅た, IR帯 (KBr) 3261, 3059. 1734, 1880, 1638, 1545. 1484, 1436, 1155, 1014,

(ローシアノフェニルスルホンアミド) ブロビ ル)フェニルアセナート1、0mから、純粋な 転院形のメチルロー [3- (p-アミジノフェ ニルスルホンアミド) プロピル] フェニルアセ ナート最級最あ10mgを能た。1R格(KBF) 3420, 3257, 3105, 1718, 1659.1775.1520.1477. 1339, 1227, 1152, 851. 8 0 6 cm.'.

(3ーアミノブロピル) フェニルアセテート温息 註 (発点168~1717) カローシアノベンホ ンスルホニルクロライドと反応させることによつ て部た。数点149~1515 (プセトン/へキ 出題物質は、概化メチレン中においてそしてト リエチルアミンの存在下において、メチル4ー + 27.

例12におけるようにして、メチルロー [3ー (p-アミジノフェニルスルホンアミド) ブロビ ル] フェニルアセテート卓数塩 (例45) 510 **94** 4 6

mgから、融点250℃以上の純粋な結晶性のp-[3- (p-アミジノフェニルスルホンアミド) プロピル] フェニル酢吸3 4 Omsを得た。

4.5).

フェノキシアセテート塩砂塩 (例47) 800mg

(4:アミジノー3-ビリジルアミド) エチル]

例12におけるようにして、メチルロー [2ー

から、減棒な結晶性のアー【2ー(4ープミジノ

- 3 - ピリジルアミド) エチル] フェノキン酢酸

625mg全得化,融点>200℃。

4 9

気形のメチルロー [2~(4~アミジノー3~ フェノキシアセテート1. 0mから、純粋な無 ピリジルーアミド) エチル] フェノキシアセチー 下硫酸蓝890mg冬每℃,1R苷(KBr) 俄11におけるようにして、メチルロー [2ー (4ーシアノー3-ピリジルアミド) エチル] 3430, 3242, 3063, 1762, 1695.1643.1515.1437. 1215.1081cm".

た・延点147~149℃ (アセトン/ヘキサン 184~1867) 2. 4-エチルモルポリン の存在下において、エチルクロロホルメートと 反応させてそして次にナトラヒドロフラン中で メチルチー (2ープミノドチル) ーフェノキン アセチート塩鉄塩と反応させることによって得 出発物質は、6-シアノニコチン数(酸点

特な馬定形のジメチルP, P' - { (p-アミジ ロシンナメート値吸信220mgを得た. 1 Fi 語 レン] ージにドロシンナメート530mgがら、私 ノスンンイホーイミノ) ジスチレン] ージたド - [(ローシアノベンソイルーイミノ) ージエチ (KBr) 3010, 2945, 1794. 1682, 1612, 1514, 1495. 断11におけるようにして、ジメチルP. F´ 1205, 1018, 851cm".

FRUXFIN. N-KZ- [4- (2-FE 出頭物質は、 ローシアノベンゾイルクロライ

1/Pd/C40x+24- (2-11-0x+ ワン)シンナメートの複雑水器設加によって得 ることにより得た。後者の化合物は、メタノー ノエチル)] シヒドロシンナメートと反応させ

[(ローアミジノベンソイルーイミノ) ージエチ フン] シロドロツンナメート超級前210mtか 5、軽点>220℃の純粋な結晶性のP.P.-- [(pーフミジノベンゾイルーイミノ) ジエチ **釣12におけるようにして、ジメチルP、P゛** レン】-ジヒドロ桂皮酸115meを得た.

モイル)エチル】フェノキシアセナート循環協 メチルロー [2 - (ローアミジノフェニルカルバ 例11におけるようにして、メチルロー [2ー (ローシアノフェニルカルバモイル) エチル) フェノキシアセナート940mmから、柏品性の 600mを得た。融点230~232℃。

>250C.

エーテル化することによって、出発物質を用 次パアセトン中でプロも野狼メチル/KOHT た.歴点140~143℃(プセトン/ヘキサン なクロロギ酸エチル、4-エチルモルホリンおよ [2- (ローシアノフェニルカルバモイル] エチ ル] フェノール (最点169~172で)を用、 ぴゃーナミノベンゾニトリルと反応をせてp-46).

[2- (p-アミジノフェニルカルバモイル) エ チル] ーフェノキシ酢酸450gを得た、魅点 例12におけるようにして、メチルロー (2-(ローアミジノフェニルカルバモイル) エチル) フェノキシアセテート塩酸塩570mmから. ロー 5 2 2

-シナノベンジルカルバモイル) - p - トリ ルオキシアセテート1. 02mから、検伸な 繁衍形のメチルロー (ローアミシノベンジル 例11におけるようにして、メチルロー (P M 5 3

-385-

3-(4-LFロキシフィニル) プロパギン製

附11におけるようにして、メチルロー「{3ー

特間平2-235853 (17)

単記形のロー(ローアミツノスソツラセルズ モイル) - p - トリルオキシ酢酸305mを得

行, 18年(大田二) 3289, 30.44,

1697, 1851, 1612, 1409. 1248, 1222, 1057, 850,

9 5

ルオキシーアセテート塩酸塩391mgから、 カルパモイガ) ーロートリカキキシアセチー 下垣健康()、 8 6 冬頃た、 1 R前(KBF) 3376, 3263, 3060, 1751, 1654. 1612. 1511. 1180. 0 8 0 cm-'.

ルホナることによって出路台紋を製造した。最 ル(雌点178~178℃)を得、そして次に ダー43~145℃(アセトン/へキサンか p - シナノベンジルフミンと反応させてp-(p アセトン中でプロモ酢@メチル/KOHでエーチ カノ4-メチグキグキョンと反応をおもしてがに - シアノスンジガガガバモイアメチル) フェノー 4-LFOキシフェールの位もクロロチ値スチ 6). 1R# (KBr) 3284, 3034. 2232, 1747, 1637, 1610. 1536, 1509, 1374, 1219. 1093. 810cm".

ンアノフェネチルカルバモイル) フェノキシアセ

宏!!におけるようにして、メチルロー(ロー

ナート400mgから、弦称な観覧形のメチグロー

キシアセチート近岐塩322mmを用た. 1 R #

(ローアミジノフェネチルカルバモイル) フェノ

(KBr) 3400, 3175, 1755.

1694, 1640, 1608, 1550, 1509, 1435, 1294, 1086,

4~ヒドロキシ女息質性をクロロギ酸エチ

折12におけるようにして、メチルロー (ロ -アミシノベンジルカルバモイル) ・ロートリ

カノチーエチルモルホリンと反応させもしてロー シアノフェキチルアミンを超加してロー (ロー

シナノフェネチルカルバモイル) フェノールを 1月、もしてそれからアセトン中でプロモ酢位メチ ルノKOHセメーチル化することによって、扭鬼 物質を取扱した。

アミジノフェネチルカルバモイル] フェノキシア セテート位益信260mgから、無色の熟定形のヤ - (ローアミジノフェネチルカルバモイル) フェ ノキンのは190m6か年た・18年(KBr) 3373.3057,1694,1638. 折12におけるようにして、メチルロー (ロー 1608, 1575, 1542, 1500. 1409, 1313, 1227, 1179. 1055.766cm".

異定形のメチルロー【2~(ローアミシノベンズ チル] ヒドロシンナメート1、0mから、純粋な 例11におけるようにして、メチルター [2ー [ローシアノベンズアミド] -1-ヒドロキシエ

アミド) ー1ーヒドロキシステル] ヒドロシンナ

メート西韓国O. 9mを紹介。『日韓 (KBL) 1641, 1545, 1483, 1292. 3294, 3087, 1729, 1682, 8 6 3 cm-'. 出覧物質は、自代メチワン/トリメチルアミン

4 5 8

ドを反応させることにより用た。 静点139~ | 41で (アセトン/ヘキサンから)。 | R価 中でメチル4- (2-アミノー1ーヒドロキジエ 144℃) およびローシアノベンゾイルクロライ チル) ヒドロシンナメート観察器(表点141~ (KBr) 3324, 2237, 1736. 644, 1549, 15,01, 1293, 170.841cm". .

(p-アミシノベンズアミド) -1-ヒドロキシ エチル] ヒドロシンナメート位位担当20mgか ミド)-1-ヒドロキシエチル)ヒドロ猛敗隊 ら、枝仲なロー(2-(ローアミジノベンズア 興12におけるようにして、メチルロー [2-690=6全個化. 酸点>250℃.

特間平2-235853 (18)

5℃で2時間度伴する。後遊した時品を吸引が去 274℃ (分解)を育する純粋なpー (pーアミ シノベンズアミドアセチル) — ヒドロ核仮数信酬 しそしたKOH上で異位的粒子 4. 最点 2~3~ 四70mgを用た。 (ローアミシノベンズアミドアセチル) ヒドロ 欠ししにおけるようにした、メチルロー (ロ - シアノベンズアミドアセチル) ヒドロシンナ メート2.18から、凝色の無抗形のメナルロー

FN 6 1

ソンナメート指数後1. 41mを添た。1m件 (KBr) 3371, 3045, 1737, 1680, 1650, 1605, 1538,

1484, 1229, 864cm'.

(ローグアニシノベンズアミド) エチル] ヒド ロシンナメート協位信ち20mを得た、1R谷 - グアニジノーベンジエート協談信672mg. ト リエチルアミン40 4 mg およひジメチルホルムア 3ド10型の混合物を、アルゴン下出温で5時間 そして残留物をMC1グル25g上でクロマトグ **ラフィー処理した: 抵定形のメチルロー [2 -**メチガ4ー (2ープミノエチル) ヒドロシンナ メート版図録486sg. 4ーパトロンメルルー4 (KBr) 3339, 3187, 1727. 1678, 1644, 1579, 1500, 質件した。女に、反応混合物を其效蒸発物固し、

丑楽物は、メチガロー [2~ (ローツアノス

ンズアミド) -1-ヒドロキシエチル] ヒドロシ

ンナメート (医41を登取されたい) 先クロロホ 6.4中で二酸化マンガンで酸化することにより得 た. 独点160~161℃ (プセトン/ヘキサン 862

1289, 1107, 852cm".

面限4点と一緒に100℃で60分加熱する。反 5.混合物を治却し、水4.4.を加えそして混合物を

メチルロー (ローアミジノベンズアミドアセチ ル) ヒドロシンナメート協設位100acを、2N

BH 6 0

6.6)

アセテート塩酸塩255=gから、既色の無足形の Jルオキシー酢酸塩酸塩18~mを特た、1 R i - (p - グアニジノベンズアミド) - p - h タアニシノベンズアミド) ーロートリルキキシー 男 1 4 におけるようにして、メチルロー (p-排(K8r) 3285.2538.1674. 1622, 1509, 1419, 1252. 1176, 852, 699ce". F 6 4 アミド) エチル] ヒドロ後皮障220mgを用 (ローグアニシ/ベンズアミド) エチル) ヒド ロツンナメート指数指450mgかの、低級形の 5米としてかし [2- (pーグアニジノベンズ 例12におけるようにして、メチルロー [2-た. 18時 (タジョール) 3507. 3454. 3308, 2925, 1704, 1638. 1554, 1505, 1481, 1376. 1312.865cm".

FM 6 3

メチルフェノキシアセチート協僚信231mgおよ び4ーニトロフェニル4ーグアニシノーベンゾ ドート追覧位336mgから、転枠な製配形のメチ ちゅー (ローグアニジノベンズアミド) ーロート リルオキシーアセケート環境協当10mgを単数 例61におけるようにして、メナルローアミノ した. IR排 (KBr) 3304. 3169. 1749, 1675, 1641, 1602. 1568, 1507, 1435, 1207,

グアニジノベンズアミドメチル) ヒドロシンナ 所ら1におけるようにして、メチル4ープミノ メチャーにドロシンナメート193mmカロイー **ロトロフェニル4ーグアニジノーベンンメート** 3.36mgから、低枠な無短形のメチルロー (ロー メート垣僚垣168mgを得た。『R符(KBr) 8 9 14

1126,96100'

3367, 2946, 1691, 1601,

1544. 1366. 1252. 1170.

-384-

-383-

特開平2-235853 (19)

ロマトグラフィー処理(逆組)することにより情 與して、騒点180で(分解)の日色の粉末とし てゅー (pーアミジノヒドロシンナムアキド) ー RPIBオクタデシルー誘導化シリカゲル上でク pートリルオキシ酢酸77mgを得た。 で製造することができる。 タアニジノベンズアミドメチル) ヒドロシンナ メート協設施13~46から、戦色の無気形のロ - (ワーグアニジノベンズアミドメチル) ヒドロ 例14におけるようにして、メチルロー(ロー 接皮酸塩酸塩75m8を得た。1R帯(KBF) 3304, 31,29, 1703, 1668, 1626, 1567, 1503, 1285. 8 2 7 cm.'.

出発物質として使用したエステルは、次の方法

ゲート沃化水素質塩(5:4)200mgの治液 4、歯ಡで2時間気体しそして更に1N水雄化 る. H . O 2 Mを加えそして次に治剤を蒸発除去 しそして残りの水油液を1M KHSO、海液で pHSに質問しそして酢酸スチルで協出した。伊通 により不固性物を除去しそして有機相からの残 メタノール10㎡および1N木駅化ナトリウム 街浜口、 5 具中のメチルαー(ローアミジノヒ ドロシンナムアミド) ーロートリルオキシアセ ナトリクム協議の、5点の路恰後2時回復祥す 質物を、油質剤としてH。Oを使用してメルク

物を酢酸ムチルに箔除しそしてこの掻液を5% 粒杓NaCe角液で洗滌する.有機相から得られ に、最合物を高真空下で蒸発乾固し、油状残留 NAHCO., H.O. 2M KHSO. BLU る佰生成物を、治難剤として酢酸エチルを使用し A. Nーメチルモルホリン404mg社よびO - A > Y + 9 7 Y 9 R - N . N . N . N -チトラメチルウロニウムヘキサフルギロホス ヒドロ桂皮酸350mgおよびメチルロープミノメ チルフェノキシアセチートHCR463mgの投件 熱海液に加える。 宮母で90分の反応時間の後 DMF/THF (1:1) 20m4中のPーシアノ フェート758m8を、0℃に冷却しながら、

> てシリカゲル上でクロマトグラフィー処理するこ とにより領数しそして酢酸エチル/ヘキサンから 英枯島して、最点125℃のメケルα- (ローシ アノヒドロシンナムアミド) ーロートリルオキシ アセチート630mを得る。

. B. ビリジン60പおよびトリエチルアミン 4 点中のAからの生成物585mmの路液を、敷 強かと。Sで包括しゃしてこの強度や一級貯斂 する。回覧展覧器における展覧からの投資物 と、H, Oにとりそして酢酸エチルで油出す ル/W a O H (99:1 ^/ ^) を依用したシリ る。伯敦の油状生成物を、治燥剤として酢餃ユチ カゲル上でクロマトグラフィー処理することによ (D-チオカルバモイルヒドロシンナムアミド) り揺裂する。収載:最点135℃のメチルロー - pートリルオキシアセテート560mg。

8 9 6

ナセトン50㎡に沿路し、沃化メチル2㎡を招え そして混合物を45分加熱退倒する。回転蒸売器 中で治証を規密した決倍のたる値数のメナドロー C. 日からの生成物のチオアミド560mgを.

紫馥塩を、更に帯数することなしに、次の工程 F)-p-トリルオキシアセテート沃化水粧 ムアモド) ーロートリルオキシアセテート沃化木 に使用する。ACONH。125mgを、MeOH 4 0 単中のブンカーサー5 7 5 mgの指摘に加えそ して武合物を6時間加熱遠流する、回転蒸発器中 で溶剤を高発した後に残った残留物を、酢酸エチ **ル/ヘキサンを使用して結晶化させる。収費:** メチルロー (ロープミジノヒドロシンナムアミ 報道 (5:4) 40 lmg, 発点155℃, MS

ヒドロシンナムアミド) フェノキシアセテート 大行女性傾回(1:1)の哲木の際によった。 P 8867と回接にして、メチルター(ローグミジ - (pーアミジノヒドロシンナムアミド) フェノ 4ン群僚を移た、職点>300C(水)。

(ローメナルチキガルボクスイミドにドロシンナ (FAB) : 370 (M+H) .. 出発物質として使用したエステルは、次の方法

((E) - p - アミジノシンナムアミド) フェノ A. 皮BTのA部と瓦袋にした. ァーシアノヒ キシ酢酸塩酸塩を少益の澱HC&およびへもか

キシアセテート120m8を適HC812㎡中で加 想し、次に混合物を熱時が過する。何られたp--((E) - p - アミジノシンナムアミド) フェン

特間平2-235853 (20)

る。歴点290℃(分解)の質色の結晶が得られ

出発物質は、次の方法で製造することができ

ンで洗滌し、次に40℃で火ロH上で真空乾燥す

ル化によって種点189℃ (プセトン) のメチル 冗大整弦磁化能も。 いの代色物かの、 哲アンホバ ア分解によって、魅点203~205℃ (酢酸 ノヒドロシンナムアミド) フェノキシアセチート フェノキシアセチートを得る。そしてこの化合物 から、愛670日郎と直接にした、宮城によった 私点80七(酢酸スチル)のメチルロー(ローチ オカルバモイルヒドロシンナムアミド)フェノキ シアセナートを得、そして沃化メチルによるメチ p - [p - [l - メテルチオポルムイミドリル] ヒドロシンナムアミド) フェノキシアセチート沃 エチルノヘキサン) のメチルーロー (ローアミジ 「ロ街皮酸およびメチルローアミノフェノキシア セチートHC&をカップリングさせることによっ て、最点141℃(野数エチル/ヘキサン)のメ チルロー (ローシナノヒドロシンナムアミド) 沃化水素酸塩条得る。

国政下でアルゴンを通しながら、メチルロー

A. 明67のA邸と両様にして、pーシアノ佳 トHC8をカップリングさせることによって、メ フェノキシアセテートを得る。黄色の結晶・軽点 反倒 およびメチルローアミノフェノキシアセチー チルロー ((E) ーローシアノシンナムアミド) 1917 (酢酸エチル/ヘキサン).

ルの、42gを加えそして5℃に冷却する。はげ しく気拝しながら、この強威でガス状態化水粧 B. Aからの生成物1. 52gを、ジネキサン 106点に懸備し、エーナル2割およびメクノー

ペンンイル! -3- [ロー (残3ブトキシカルボ コルメトキシ) フェニル] -ローアラニンメチル エステルが得られる。

1、40gを通す。賃件および冷却を、さらに

そして不溶性物を泸過により除去し、エーテルで

3時間続ける。遺体を監論で過来にわたり続け、

出発物質は、次のようにして製造することがで

この生成物209mを、Et0H50ぱに熱剤 しそして混合物を5℃に治却する。エタノール体 N H ・ 油液 (3 g / 1 0 0 m) を、この混合物に

洗漬し、次に異型化価する。

シンメチルエステルを、睨3に記載した方法と同 掛な万法で、炭酸カリウムの存在下においてプロ シカルボニルー3~ { アー (型3ブトキシカルボ にんメトキシ) フェニル] ・ロープラニンメチル 50%ズルジシム/投幣の設営後、設備税収中にた いて、大処円下的値でメタノール中で米熱部筒す (R) -N-ベンジルオキツカルボールーチロ 卡酢酸 t − ブチルと反応させてN − ペンジルオキ エスナルを得ることができる。この無色の油を、

した混合物を、一夜70℃で加熱しそして不溶性

明らかなNH。過剰が存在するまで加える。機体

物名熟時淨過により除去する。溶剤を、回転隔距 数中で洗売して約ちょとなしそしたへキサンの流 加によって、メチルワー [(E)-p-アミジ ノシンナムアミドトフェノキシアセチートを結 品化させる。黄色結晶、発点235℃以上、収 シ)フェニル」・ローアラニンメチルドステルを クロロホルム中で4-シアノベンゾイガクロウ イドの、97mおよびトリエチルアミン1、08 用ることができる。

> ル) ー3-【p-【第3ブトキシカルボニルメト キシ! フェニル] ーローアラニンメチルエステル

かの. 液質のの近状位としたN-(ローアミジノ

佐1七回装につた、NI(P-ツアノスソンイ

題:136mg(国辞値の68%)。

5. 伊通および宿泊の降去後に、無色の油の形態 の3 - 【p - 【第3プトキシカルボニルメトキ

で製造することができる。

排開平2-235853 (21)

よと反応された食もして歯科のちゅうレメーサル / 山南メーチル (1:1) を保用したショカケイのカケイのファ・グラフィーも国保に、3 - [ロー(ボ3) / トキンカルボニアメトキソ) フェール) 重命の登職状程 にして N - (ローンアノ メンブイル) - 3 - [ロー(戦3) / トキンカルボニル / トキンカルボニル / トリー | ローアツー / スケブイル / トリー | ローアッピンメインドリー のまかり / エルル | しの・アッピンメイル / トリー | ローアッピンメイル / トリー | ローアッピンメイル / トリー | ローアッピンメイル / トリー | ローアッピンメイルメイル / トリー | ローアッピンメイル・メイル / トリー | ローアッピンメイル・メイル / トリー | ロードッピン

N - (ローナミリノベンソイル) - 3 - (ローバミソノベンソイル) - 1 - (ローバミントキンカルボールメーキン) フェルル メッケンセ・ちょおよびトリフルオロ野協3・5 よの流令を中で望遠してして質問数させる。次に、流合をも異質が適点してして質問数をリンドルエーチルと一緒に属等する。ほのに表アイアトードリル(9:1) を使用してソリカが水上でクロマドグラン・一路属する。密数の条虫は過点153~

| 55でのゥー【(R) -2 - (Pーアミンノベンズアミド) -2 - メトキンカルボニルエチル】フェノキシカルボコルエチル】コティチンが関トリフルオロアセチートの質色結晶 | 8 0 = 4が得られた。

翼光氏 [a] * m + 4 B. G。 (メタノール中c m O. 97)。

M 7 2

例2と同場にして、メクノール性の水塩化ナトリウム米菌液による部水の淋 ひよびゅう レーンスルホン間による次の中和によって、ロース・ソストキンカルボニルエチル] フェノキシが間のトリフルオロアセチート国232**から、発売191~193での熱色の結晶の形型で、トーアミソノベンブイル) - 3 - (ローカルボキンメキャンフェニル) - 0 - アラニンー 本知情98****

1873

死」と回復にして、メチルゥー (2-(ゥーンアノベンズアミド) ユチル) ーローメチルシンナ

ナトリンム協技に協議したして製剤で一度評数する、協利の格士は、現貨物を熱メタノールに削縮したしてエーナルを加える。決勝した結晶を収引 行去してエーテルを加える。決勝した結晶を収引 行去したして高高空下で誘導して、rac-p- (2 - (p- アミジノベンズアミド)エチル] - a ーメチルヒドロ性皮膜のナトリクム協52mkを用

メートから、メチル(E)-ロー(2-(ローブ

ミワノベンズケミド) エチル] ーローメチルシン

ナメートのアセチート切が得られる。私点196

出売物域は、メチルロー(3ープミノンチル) - ローメ チルシンナメート 四数点(EP-Λ 125. 331) BLUP-5714274R9

ロライドから製造することができる。

M 7 6

ズアミド) エチル] - ローメチルシンナメート 190mは、窓路で大気圧下で10%Pd/Cの

メチル (E) -p- (2- (p-7ミジノベン

リンチルホルムアミド (10点) 中のメチルムー (2 - アミノエナボ) フェノキンアセナート語 登組2 1 9 **8 の沿海に、トリエチルアミンの・4 ばん・アンメート 協協に コンメニル・クイニツ/ベンメート 協協に 300 **8 からして 大原館を保護エチル/ブロトン/木/原稿 (9:5:1:1) を保護して ソンガル20 s 上でクロマトグクフィー 地面 4。 溶解色の出路状物の形態のメチャレー (2 - ケアニシ/ベンズアミド) エチル] フィンチャンナセートのアモート語 103 **8 が声られ

2 4 時間後に結晶体のメチル rscーゥー (2 ー(p ーアミジノベンズアミド) メチル) ーローメテルにドロンンナメートのアセチート 1 3 msを

存在下においてメタノール中で水鉄筒加した後、

野17 B1と母語にして、メチルロー [2- [ローシーン アノフェール) アセトアミド] ーロートリルキキ シアセケートから、メチルロー [2- [ローアミ ソフェール) アセトアミド] - ロートリルキキ ソフェール) アセトアミド] - ロートリルキキ

出現独質は、次のようにして監督することができる (西海公園は存っ320、381)。 メチャローアミノメチャフェノキケアセナー は経路1、618年、941に高見したように、2 -クロロー4、6-ジメトキシー1、3、5-ト コアジン1、7・9 のの存在下においてローシアノ

フェニル」グリシンメチルエステルから、軽点

| 93~| 946 (10/-666) 0N-</pr>
Ub-N- (p- {2- (p-7%)/</pr>
% | Y+6/2 | V+6/2 |

医しれ巨番につた. NIスングガーNI [ロ

- [2- (p-シアノベンズアミド) エチル]

オキシ酢はのナトリウム塩11~1mを得た、酵点

> 200C.

F 1 9

アセヤート200mgを、メクノール/20米銀行ナトックト回旋(3:1)におこれ関値に一段円配する、は対した結構を、米/メーチルに演算したに異難的下で発揮する。ロー〔2-(0-ドンノフェニル)フェナルスド

排開平2-235853 (22)

 . . メチルロー [2 - (ローグアニシノベンズ アミド) エチル] フェノキシアセチートアセチー

N = [p = (2 - 7 & / x + h) 7 + -h) 9

(西独公明特許3.622.865)

出記物質の製造

ルを印た.

(11,0).

(a) tーブチルロー [(B) -2-(p-ア アノベンズアまド) -3-ヒドロキンプロピル) フェノキンプセチート3.14 8から、例1に記 国したようなH・S/ビリジン、CH・1/ Tセ ドンおよびNH・0 A C/メタノールとの高級反 応によってモレで木/メタノール(100:0~ 1:1) を提出したシュカツル上のフロトアッ フィー処理は、自己語は他の問題のモーブチル ロー [(B) -2-ビドロチンプロピル)フェノキン アミド) -3-ヒドロキンプロピル)フェノキン アモデート1、2 m を関ることがする。MS:

428 (M+1). (b) 9181の(e) かちの生成的427mmか

リンンメチルエスナルサのフェート920meを、 吸引と母音に、4ーシアノベンブイルクロライド と反応させて騒乱161~162で(トルエンか ち)のN~ [p~ [2~ (p~ケア) ベンズアミド)エチル]フェニル] グリツンメサルエスチルを指示。

グアニシノベンズアミド) エチル} フェノキン群は106mgが得られる. 粒点>200℃

+ (8476) 200mg/05. p - (2 - (p -

トリエチルフミン1、2よおよびクロロギ酸ペンジル (トルエン中50%) 3よ後、クロロボルム15よ中のNー [ロー (2ー (ローンアノベンズアミド) エチル) フェール] グリンンメチルエスチル6 15 は23 (2.1) を使用したシリカケル上のウロト・クラフィーが発化。 独立 に ファンファイン かって ハー (ロー [2ー (ローンアノベンズアミド) エチル) フェール) グリンンメチルエカト (コー (2ー (ローンアノベンズアミド) エチル) フェール) グリンンメチルエステル 500 meを見到することがである。 発売 12 3 つー12 4 ℃.

質しに記載したように、塩塩塩質水分解によっ

388-

困っち メナル racーロー[2ー(ローアミジンスンズナミド) エチル] - ローメチプにドロシンナメード | コチャ] - ローメチプにドロシンナメード | 1 3 8 8 4: メタンール/2 7 8 様に

待間平2-235853 (23)

2231, 1752, 1645cm".

(100:0~0:100) 各使用したシリカゲ ル上のクロマトグラフィー処理後に、路点 ミジノベンズアミド) ー3ーヒドロキシブロビ ル] フェノキシ酢酸136mgを得ることができ による哲永年群なよび次の木/メクノール 238~240COp-[(R)-2-(R-7 5. 50CTØ2N HC&/THF (1:1)

0-フェニレンジオキシ] ジアセテート1..4

シケノーNIメチグヘンパケニド) アカチグー

例1に記載したようなジメチル [4-(p-

4:1)を使用したシリカゲル上のクロマトグラ フィー処理後、融点してて~178℃のジメチル [4- (ローフェジノーN-メチガスンスケモ ドリアセチルーローフェニレンジオキシ】シアセ

eの反応後および水ノメタノール(100:0~

出発物質の製造

メタノール中における風水粧化リチウムによ

テート205mを単履した。

る3- [ロー (気3プトキシカルボニルメト キシ) フェニル] - N - (ローシアノベンソ イガ) IDITタトンメチルトスチガ (明 70) 7. 63 8の選売によって、処理および CH . C & . /Me O H (100:0~9:1) を使用したシリカゲル上のクロマトグラフィー処 強後、白色の冶状物の形態のモーブチルP-[(R) -2- (p-シナノベンズアミド) -3 -ヒドロキシブロビル] フェノキシアセテート 3. 14 8 が得られた. 1 R m 3 3 8 9、

261年のアドレナロン国旗位2.176の沼 (1) 4ーシアノベンゾイルクロサイド 液に加える。1時間後に、反応配合物を水ー水 に法加し、最合物を2N塩酸で酸性にしそして 3.5分損件する。そして沈潤した結晶を浮去す 1. 6582. DMF/ピリジン (10:3) 出発物質の製造

-ナニシノ - N - メチプヘンパンドド) ソセチガ

ラフィー処理して、融点323~225℃(分 祭)のロー(ローシアノーN-メチガベンスアミ ド) -3. 4ージにドロキシープセトフェノン 1.068を得た。

-フェニレンジオキシ] ジアセテート4. 4mを クム3. 47gの存在下において65℃で1時間 4. B 8 8 波然加する。 反応混合物を返還で1.2時 位そして50℃で6時間接待する。次に、治剤を 徐去しそして授昭物を吹っ水と一路に撹拌し次に 析出した沈殿を伊去する。ゴム状の固体をエーテ ルノ酢酸エチル(2:1)から再結晶して、最点 (2) アセトン50៧中のa‐(p-シアノ-VIメサブスングケルド) 13.41ジ೧ドロキ ツープセトフェノン3.9mの箔液や・妖奴カリ 智慧する。それから、質器で、プロモ群器メチル 115~117℃の無色のジメチル [4-(p‐ シナノーN-メチガスンスアミド) アセチルーロ

10%水柱貯設20点中のジメチル [4ー (ロ

98:2)を使用してシリカゲル上でクロマトグ

5. CH. C €. /CH. OH (100:0~

耳枯竭して、 巻点230で (190でで焼枯)の - ローフェニレンジオキシ』ジアセチート(例 82)600mgの海液を、沸点で一度保持す ルを使用して結晶化させる。 水/メタノールから [4- (p-アニジノーN-メチルベンスアド る。次に、それを遺籍しそして疑照物をエクノー

110mgを得た。

ド)アセチル・ローフェニレンジオキシ】ジ酢酸

(ローシアノベンソイル) - (RS) - アラニ 17] フェノキシアセテート5.40mからびの代 <u>倒1におけるようにして、メチルロー【N-</u> 白物を明た。 **88**

(a) メチルロー (N- (D-7ミジノベンン イル) - (RS) -アラニル] フェノキシアセ テート短牒道1.75g.1R帯(KBr) 3377, 3049, 1755, 1681. 1600. 1540. 1509. 1483. 1215, 971cm.'8±U

特閒平2-235853 (24)

(R. S) ープラニル]フェノキシ酢酸塩酸:B

2508を用た.

<u>8</u>8

(b) * f lp - ((al) - RS) - 2 - (p -アニジノベンズアミド) ー1-メチルジチオー プロピル]フェノキシアセチート指数拍100 1744. 1680. 1639. 1542. 1484. 12,10, 1177. 1079. . I R # (KBr) 3249. 3036.

[ローシアノーNー (ローカルボメトキツベンジ

ル) ベンズアミド] -1-ヒドロキシエチル]

釣り1におけるようにして、メチルロー (2-

チウム/沃化メチルと反応させることにより得 ンキセメナルロー (ローシアノベンズアミドア セチル) フェノキシアセチート (観点200~ 203℃、倒25を参照されたい)をブチルリ 出死物女は、低値で1、2ージメトキシエグ

ドロキシエチル】フェノキシアセチート温酸塩

390mgを何た。IR指 (KBr) 2922.

2853, 1744, 1718, 1680. 1608, 1511, 1461, 1281,

FAP-[2-[p-7ミジノ-N-(p-カル ボメトキツスンジラ) スンメアスドーーー

フェノキシアセテート502mgから、航足形のメ

メチルロー (ローブミジノベンソイルアラニ 500mg年、2N塩酸10㎡中で0~5℃で1時 間側件する。状間した結晶を吸引が去しそして具 空吃燥する。最点148~151℃の低降な結晶 10)フェノキシアセテート協製造(約84)

【整点の7~100℃、メチガムーサガミグベン ゾムトトをメチル4~(2~アミノー1~ヒドロ 田窓を繋ば、パッシン中たメチルロー【2-[N-(p-カルボメトキシベンジル)アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェノキシアセチート 1110.1016.857cm".

キシエチル) フェノキシアセテートおよびナト

在のpi [N-(p-7ミジノベンゾイル)-

り年た1 カワーシアノスンジイルクロサイドと リクムシアノ風水素化物と反応させることによ

反応をせることによって待た。 1 吊帯 (KBF) 3429, 2953, 2230, 1759, 1720, 1612, 1510, 1436. 1285.1110.1017,850. 7 5 8 ca-1.

フェノキシアセナート塩酸塩 (例86) 190 msから無色の無定形のp- (2- (p-アミジ ノーNI(ローセラ ボキツベンジド) スソメア ミド] - 1 - ヒドロキシエチル] フェノキシ酢酸 [p - フミシノーN - (p - カルボメトキシベン 例12におけるようにして、メチルロー(2-110mg在第左, 1R排(KBr) 3387. 2933, 1685, 1610, 1510. シル) ベンズアミド] - 1 - ヒドロキシスチル] 1412, 1222, 1177, 1064.

ト指数編800mgから、純粋な無限形のメチル 乗11におけるようにして、メチルロー [ロ - シアノ・N - (ローカみボメトキツスソジ p - {p - アミジノーN - {p - カルボメトキ シスンジル) ペンズアミドアセチル リェノキ シアセチート短階項540mgを得た、1R符 ル) ベンメアミドアセチル] フェノキシアセテー (KBr) 3377, 2952, 1757. 1722, 1681, 1636, 1599, 1536.1438.1285.1171. 8 3 5 cm-'.

出液物質は、クロロホルム中でメチルロー「2 - [ローシアノーN - (ローカルボメトキツベ ンジル) ベンズアミド] -1-ヒドロキシエチ ル】フェノキシアセテート(関B6を参照された い)を二酸化マンガンと反応させることによっ T 倍 化 。 無 院 形 。 I R 带 (K B r) 2 9 5 4 . 2230.1760.1720.1689. 1642. 1601. 1509. 1436.

-330-

1356, 1110, 844, 757cm".

特間平2-235853 (26)

ムンズケミドケセチル] フェノキシアセテート位 - 【ローアモジノーNI(ローカラボキシスソ 健塩 (関88) 310mgから、純粋な無定限のや シル) ベンズアミドアセチル] フェノキシ貯留 例12におけるようにして、メチルロー (p-238maを再た. IR帯 (KBr) 2924. 2853.1685.1606.1464. ナニシノーとー (ローケルボメトキシベンシル) 1378. 1230. 1174cm".

[(RS) -2- (p-b7/AVX72F) - 1 - メトキシムチル] フェノキシアセテート (ローアミジノベンズアミド) ー1ーメトキシ スチルーフェノキン酢吸塩塩塩 330mgを得 R. IR# (KBr) 3252. 3052. 倒ししにおけるようにして、メチルロー 500≈€から、蔡庶辰のp− ((RS) −2− 1756, 1881, 1643, 1545. 1485. 1211. 1078. 714cm".

メトキシスチル】フェノキシ酢酸33mgを得 .[(RS) -2- (p-7=5) AVX7= A. 184 (KBr) 3270. 2932. ド) ーI-メトキシエチル] フェノキシアセテー -2- (ローナミシノベンズアミド) -1-置12におけるようにして、メチルター ト温鉄塔 (別90) 63mgからpー [(RS) 1674.1609.1511.1482. 1424, 1336, 1235, 1105. 7 2 1 cm.'.

州85におけるようにして、メチルヮー [(ell まド) -1-メチルジチオプロピル] フェノキ - RS) -2- (p-7ミりノベンズアミド) -1 - メチルンチオブロビル] フェノキシアセチー 下は位は [元84 (b)] 100mgから、pー [(ell-RS) -2- (p-アミジノベンスア 3042, 2926, 1679; 1838. 1541, 1508, 1482, 1210, 177, 1072, 858ce".

2- (p-シアノベンズアミド) -1- (2-ジ メチルフミノニトキシ) エチル] フェノキシアセ ミノエトキシ) エチル] フェノキシアセテート位 女」1と国皇にして、メチルロー【(RS)-ナートから、メチルロー [(RS) -2- (ロー アミシノベンメアミド) ー1ー (2-シメチルア

ナルロー [2- (ローシアノベンスアミド) - 1 出名位女は、1、2ージメトキシエクン中でメ

五 9 2

21)をブチルリチウム/沃化メチルと反応させ ることにより得た。

- ヒドロキシエチル] フェノキシアセテート (別

前途した倒と同様な方法で、次の代合物を製造 M 9 4 ر. بن (a) p - [(S) -2 - (p - 7 2 9) x y スアミド) ブロピル] フェノキシ酢塩

(b) p - [p-7297-n-[(ns)-ワーセ ワボキツメヤキツーロー ロドロチツンド ネチル] ベンズアミド] ーロートガイリック型 (toluylic soid)

993

(c) x f h rac-p- (2- (p-7 2 9) ベンズアミド) - 1 - オキンプロピル] フェノキ (d) rac-p-[2-(p-ブミジノベンズ シアセテート

アミド) ー1ーオキンプロピル] フェノキン砂

(8) ロー (ローアミジノーNーメチガヘンズ

アスドアセチル! フォノキシ幹録

特間平2-235853 (26)

ミド) エチル] フェノキシアセテート1.59 8 25. x 4 20 0 - ((85) - 1 - 7 21.* リーユー (ローアモリノベンズアミド) エチ ル】フェノキシアセチート恒数位880mgを併 1512, 1485, 1233, 1078. A. 18# (KBr) 3374. 3084. 1739, 1680, 1646, 1545. ル]フェノキシアセケート114mmち、メチル シナノフェニル) -2-オキサゾリジン-6-イ (1) xfnp- [(E)-2-(p-TED ノフェニルカルバモイル) ピニル] フェノキシア 倒11と国益にして、メチルター [2-(p-

8495 セチート

(関21) モブチルリチウム/沃化メチルと区

巧させることによって何た。IR牛 (KBF) 3350, 2933, 2230, 1759, 1655, 1610, 1511, 1176.

1081.834cm".

1 6 16

0 6 16

1 -ヒドロキシエチル] フェノキンアセチート

チルロー (2- (ローシナノベンズアミド) -

出密物質は、1、2~ジメトキシエタン中でメ

p - [(E) -2- (p-アミジノベンズアミ ド)ピニル]フェノキシアセテート協謀信38mg

位/ピリジンと反応させることにより用た、18 出記信気は、メチルロー [(RS)ー۱ーヒド ロキシー2-(ローシアノベンズアミド) エチ A】フェノキシアセナート(例21)を貯留無水 排 (KBr) 3360, 2954, 2230. 1740, 1861, 1612, 1540. 1513.1373.1081.1032.

> 田野物女は、姿点においてキシワンサたメチル p- [(RS) -1-EF0*5-2- (p-5 アノベンズアミド) エチル] フェノキシアセサー ト(例21)を創性アルミナで処理することによ

1216. 1177. 1080cm".

1609, 1508, 1484, 1437.

を存た。ⅠR语 (KBr) 3424、1747、

10000

キシナセケート1. 30mから、メチルロー 12 シアノベンソイルメデルアミノ) ユチル| フェノ 四11と耳音にした、メチグワー [2ー (アー

-1-アセトキシー2- (ローシアノベンズア

受ししと回誓にして、メチルター [(RS)

ル]フェノキシ的債項債項580mgを得た、1R # (KBr) 3382. 3042. 1680. 1609.1511.1405.1210. ル】フェノキシアセテート収替位860mgを得 - (ローアミジノベンゾイルメチルアミノ) エチ 心. 1 R 带 (K B r) 3 G 3 1. 1 7 5 8.

例11と回復にしてメチルロー(6ーシアノニ コチンアモドアセチル) フェノキシアセチート 480mghs. メチルロー (8-ブミジノニコチ ンアミドアセチル) フェノキシアセナート四位は

娘メチルと反応させることによって得た。韓点

113~115C.

p- [2- (p-シアノベンソイガメチルアミ

サワサシミンキローシアノスンンイガクロシイド と反応させることによって得た。最点151~

ノ) メチル] フェノールは、アリジン中でNーメ

メチガアミノ) エチルしつェノールたづロモ酢

. 出租物質は、改数カリクムの存在下においてア セトン中セロー (2 - (ローシアノベンジイル

1680, 1812, 1511, 1408.

1208.1077.858cm".

アミノーしーヒドロチシエチル) フェノキシアセ 出見物質はクロロホルム中においてメチルロー - 1 - ヒドロキシエチル] フェノキシアセチート 4.二級化マンガンと反応させることによって高 た。後者の使用した代合物は、メチル4ー(2ー テート遺像塩 (耐点 123~125℃) を6ーシ アノニコチン盤およびクロロギ酸エチル/4-エ チルモルホリンと反応させることにより生成され [(RS) -2- (6-シナノニコキンアミド) 16日日日日日日

る(散点131~132で)。

アミジノベンソイルメチルアミノ) ユチル] フェ ノキシアセチート協協協840mgからp-【2-(ローアニジノベンソイガメサガサニノ) スチ

蛋12と回筆にして、メチルロー [2-(p-

62C.

27
\sim
ió
585
35
2-23585
71
2-2

1683.1660.1598.1524.	1178.1072.992cm".	聚102	立11と厄袋にした、メチルロー (ローシアノ	ベンズアミドキシ) -p-トリルオキシアセチー	ト550gから、メチルロー(ロープミジノベ	ンズアスドキシ) -ロートングルキシアカチー	ト塩酸塩200mgを得た. 1R符(KBr)	3128, 1738, 1668, 1511.	1477, 1431, 1231, 1077,	7 1 4 cm.'.	出航物製は、アリジン中でメチル4ードミノキ	シメチガーフェノキシアセチートをローシアノベ	ンゾイルクロライドと反応させることによって得	た。暦点173~175℃。	SIA SIA	式!の化合物は、それ自体既知の方法で、次の	組成の段剤を製造する活性化合物として使用する	いたがいめる。
9100	数85と回答にして、メチルター(6-アミジ	ノニコチンアミドアセチル) フェノキシアセチー	ト値観集 1 2 5 mgから b ー (8 ーアミジノムコ	チンアミドアセチル)フェノキシ酢酸塩酸塩	115mg全部た。1R排(KBr)3337.	3249, 3069, 1692, 1637.	1599, 1535, 1422, 1178.	1059, 832cm'.	FN 1 O 1	欠の行合物を、 殴 1 0 0 と回様にした製造し	ū	(a) メチルロー (5-7ミシノビコリンアミ	ドブセチル)フェノキシアセテート塩陸垣。 1 R	4 (KBr) 3380, 3265, 2954.	1760.1657,1598,1519.	1221. 1074. 987cm".	(も) p - (5-ブミジノピコリンプミドブセ	ナラ)レメノキツ群製硫製品・IR体(XBr)

1 放当力	200 mg	1554	2 5 mg	2 5 11	2 0 = 8	
	性化合	小結晶性也	ガシもかにつ器	6.4	トドロキシブロピル メナグセプロース	

3598, 3351, 3073, 2908,

4 2 5 # 6	8 8	式1の代合物は、それ自体既知の方法で、次の	組成のカブセルを製造する活性化合物として使用	することができる。	しカブセル当り	

1カフセル当り	100.0	20.0mg	95.048	4. 5 mg	0.5 #8	220.0 .8
	活性化合物	とうもろにつ既応	921-1	4 16 2	ステアリンロマグネシウム	

4 = = = = = = = = = = =
2 mm

2	4	
5	1	
£	1	
Ħ	١	
6	1	
8	7	
*	ł	

7. メチルロー [2- (ロープミジノベンスプ

ミド) エチル] フェノキシアセテート、

待開平2-235853 (28)

14	**ドリ パチガー レメノチン/ たソード、
8 - A - X - Y - 8 - Z - COOR	p- [2- (p-アミシノベンズアミド) エチ
の職状項1又は2記載の代合物・	ル】フェノキシ酢酸、
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	メチで4~ [2~ (ローサルシンスンメブル
R'-A-T-K- (CH.) -8-Z-COOR (1 b)	ド)エチル】-2-ヨードフェノキシアセテー
の請求項1叉は2記載の化合物。	ï
3. 四叔中の(W)。 (CH:)。	4- [2- (ローアミジノベンズアミド) エチ
(Y) 、 X および 2 中に存在する C、 O . N お	ル】-2-ヨードフェノキシ許敬。
・バスの原子数の総数が6である類次項1又は2	(1) 12 12 12 13 14 14 15 15 16 17 17 17 17 17 17 17
記載の代合物・	ニジノベンスアニド) エチル] ー2ーカルボメ
4. R がアミジノである頃水頂1又は2記載	トキツメトキツレドバル] しんしんンかノドー

5. үм-сн (сн.)со-. -сн. 4. R・がアミジノである頃東項1叉は2記載

(E) -5- (5- (2- (p-7ミジノベン ズアミド] エチル] ー2ーカルボキシメトキシ

CH: -またはーCH: Cローであり、Zが - 0 C H : 一またはーCH : C H - でありそして Xが-NHCO-または-CONH-である胡米 6.Rが水気である諸水項1又は2記数の化合 項1又は2記載の化合物。

メチルロー [2 - (ローアミシノベンスアミ p+ [2- (p-ブミジノベンズアミド) エト F) エトキシ] フェニルアセチート. フェニル] - 4 - ベンテン酸、 キシ】フェニル酢酸、

. 22	メチルロー [2~(ローブミジノーN-ベンジ	カフェニルスルホンアミド) エチル] ーフェノキ	シアセチート、
メチルロー [2- (ローアロシノフェールス	ルポンアミド) エトキシ] フェニルアセテー	i	p- [2- (p-7ミジノフェニルスルホンア

p- [2- (p-7=9)-N-N-N9A7± ニルスルホンアミド) エチル] フェノキシ炸 シアセチート、 メチルター [2- (タープミジノベンセンス

p- [2- (p-7ミジノベンゼンスルホンア ミド) ー1ーヒドロキシエチル] ーフェノキシ酢 ホンアミド) ー1-ヒドロキシエチル] フェノキ メチルロー [2 - (P・アミシノベンセンスル シアセテート

メチルロー [(S) -2- (ローナミジノベン

ミド) ユチル] フィノキシ酢酸・

せンスルホンプミド) プロピル] ーフェノキシア

p- [2- (p-ブミジノベンゼンスルホンブ

ルホンアミド) エチル] フェノキシアセチー

ミド)エトキシ」フェニル酢酸。

メチルロー [2- (ローアミジノベンスアミ ド) - 1 - ヒドロキシエチル] フェノキシアセ

メチルロー (ローアミジノフェニルスルホンア p - [2 - [p - アミジノベンズアミド] - 1 ミドブセチル) フェノキシアセチート. - ヒドロキシエチル】フェノキシ酢値、

> p - [2 - (p - 7 2 9 / - N - x + h 7 + ニルスルホンアミド] エチル] フェノキシ酢

メチルロー [2- (ローアミジノーNーメチル フェニルスルホンアミド) エチル} ーフェノキシ

ルホンアミド) ブロピル] フェノキシ酢酸.

p - [(S) - 2 - (p - 7ミシノベンゼンス

セチートフセテート、

-394-

セチート. 4 - (2 - (p - アミソノフェニルスルホンミド) エチル) - 2 - × + キンフェノキン財		•	
r r	747-1.	- [2 -	アミド) エチル] -2-メトキシフェノキシけ

メチルロー (ロープミジノベンズプミドプセチ

セチル) フェノキシ酢塩、

ロー (ローナミジノベンズナミドプセチル)

ルーフェノキシアセチート・

p- (p-Tミジノフェニルスルホンアミドア

コルスルホンアミド) エチル] ・ローメチルシン メチル (E) -p- [2- (p-アミジノフェ

九スルホンプミド) エチル] ーローメデル桂段

かろだメトキンスンジル) シェニキスワホンどの

x**** [2- [p-7*!)-N- (p-

フェノキシ酢は、

メチルロー (2- (ローアミジノフェニルスル ホンアミド) エチル] ーローメチルーヒドロシン . 4 - 7 +

キシスンジル] フェニケスやホンアミド] ームチ

p - [2 - [p - 7 ± 9 / - N - (p - 5 16 4

ド] ユチル: フェノキシアセチート・

1+1 (E) -5- [(RS) -2- (p-7 ミシノベンズアミド| プロピル] ーBーメチルー 2-チボフェン-アクリレート、

アミド) エチル] -0-フェニレンジオキシ] ジ

[4-[2-(p-7ミジノフェニルスルホン

* 2] 27 tf - h.

p - [2 - (p - ブミジノフェニルスルホ ンプミド)エチル〕-ロ-メチル-ヒドロ桂皮

ストホンアニド) リチル] -0-フェニケンジキ

U111 [4- [2- [p-724/7+=h

ル]フェノキシ酢酸、

(E) -5- [(RS) -2- (p-7 * 9)

ホンアミド] エチル] ー2-メトキシフェノキシ

メチル4- [2- (ローアミジノフェニルスル

p - [2 - (4 - 7 3 9) - 3 - E 9 9 R 7 3 メチルター (2- (4-ブミシノー3ーピリジ ルアミド) エチル] フェノキシアセチート・ ミド) プロピル) フェニル的似.

シメチルロ. ロ' - [(ローアミシノベンゾイ ルイミノ) ジェチレン] ージヒドロシンナメー ド〕エチル〕フェノキシ酢餅、

(RS) -5- [(RS) -2- (p-7 & 9

-2-チオフェンープロピオネート.

ノベンズアミド) プロピル) -ローメチルー2ー

アミシノベンズブミド) プロピル] ーローメチル

x+n (RS) -6- [(RS) -2- (p-

オフェンーアクリル間、

スンメナミド) プロピル] ーローメチルー2・チ

p. p. - [(pーナミジノベンソイルイミ ノ)シュチレン】-シヒドロ協政観、

メチルーロー [2- (ローナミジノベンズアミ

チキフェンープロピキン数、

p- (2- (p-アミジノベンズアミド) エチ

F] エチル] - ヒドロシンナメート.

メチルロー [3- (ローアミジノベンスアミ

A.] -ヒドロ桂皮似.

p - (3 - (p - アミジノベンズアミド) プロ

ド) プロピル] フェニルプセチート.

メチルロー (3- (ローフミジノフェニルス みホンフミド) プロピル] フェニルプセチー

ピル】フェニル群型・

p- [3- (p-TRU/フェニルスルホンプ

メチルロー [2- (ローアミジノフェニルカル p- [2- (p-Tモジノフェニルカルバモイ パモイル) エチル] フェノキシアセチート: 77 コチル」フィノキン貯留。 メチルロー (2- (ローアミジノベンズアミ ド) ー 1 ー ヒドロキシーエチル] ヒドロキシーシ ・エースナハ

p- (2- (p-ナミジノベンメアミド) - 1 メチルロー (ローナミジノベンズアミドアセチ - ヒドロキシェチル」にドロ猛皮値・

NI(p-Tキジノベンソイル)-3-(p しかみだキシメトキシフィバル) - ローアウバ pー (pーアミジノベンズアミドアセチル) ヒ た) ヒドロシンナメート.

p- [2- (p-グアニジノベンズアミド) エ メチルロー [2- (ローグアニシノベンズアミ F) エチル] ヒドロシンナメート.

メチルロー (ローグナムジノベンガプミド) ー チル)ヒドロ結反撃。

メナル cac-ロー (2- (ローアミジノスンス

ソスド) ドチル] ーローメチルにドロシンナメー

メチル (日) - p - {2 - (p - アミジノベ ンスコミド) ユチル] -n-メチルシンナメー

> al(p-グアニジノベンズアミド)-p-ト pートリルオキシーアセチート. ころオキシー行品、

メチルロー (ローグアニジノベンズアミドメチ p-(p-グアニジノベンズアミドメチル)ヒ ル」とドロシンナメート、

N-4294-N-[p-[2-(p-729

ノベンズアミド) エチル| フェニル| グリシンメ

メチガロー [2- (ロークアニジノベンスタミ

ドレスチル】フェノキシアセテート、

新3プトキシカルボニルメトキシフェニル) -D N - (p-プミジノベンゾイル) -3- (p-

p - [(R) -2 - (p - 7ミジノベンスアミ F)ーユーメトキシカルボールスチル」ーフェノ - フラーンメナルレスナル.

t-ブチルロ- ((R) -2- (p-ブミジノ ヘンズアミド) -3-ヒドロキシブロビル) -ナル】フェノキン群国、 フェノキシアセチート、

p- [2- (p-グアニジノベンズアミド) エ

チルエステル、

- エチル] フェノキシ酢酸、 p - { (R) -2- (p-Tモジノベンズブミ ド] -3-ヒドロキシブロビル] フェノキシ酢

メチスロー [ローアミジノーNー (ローカたボ メトキシベンジル] ベンズアミドアセチル] フェ ひメサた [4 - (ローゴミジノーNーメチドス

ソジル) ベンズアミドアセチル] フェノキシ酢 pー (pープミジノーNー (pーカルボキシベ ノキシアセチートおよび

ンズアミド) アセチル] -0-フェニレンジオキ

シージアセチート、

ド) アセチルーローフェイレンジホキシ] ージ酢

8. メナプロー (ローナミジノベンジカカアバカ の群からの路水頂1又は2記載の化合物。

a - (p - アミリノベンジルカルバモイル) -イル) - ロートリルオキンアセナート

> メチたロー [NI(P-アミジノベンソイガ) - (RS) - アラニル] フェノキシアセテー

メナルロー (ローブミジノフェキチルカルバモ ロー (ローアミジノフェネチルカルバモイル) イル)フェノキシアセチート、 ロートングメネン製品、 p - [N - (p - アミシノベンソイル) -メチルロー [2-[ローアミジノーN-(ロ

n - (p - アミジノヒドロシンナムアミド) pートリルオキン酢師. フェノキシ町位、

p÷ (p-デミジノヒドロシンナムアミド) フェノキン的位、

> p - [2 - [p - アミジノーNー (p - カルボ キツベンジル) ベンバアミド] - 1 - 1 - 1 アロキツ

- 1 - ヒドロキシエチル] フェノキシアセチー

- カラボメトキシスンジル) - スンメアニド]

(R、S) ープラニル) フェノキシ酢酸、

변
ш
**
•
÷
4
_
+
400

あに遊費するか、または	(1) 一级式	E''-A-(#),-A-(CII.),-(T),-B-Z-COOR* (III)	(式中、A、B、W、X、Y、Z、R*、a.b	および c は街送した筒数を描しそして R・・ は保護	されたアミジノまたはグアニジノ蓋を示す)の化	合物におけるアミシノまたはグアジノ猫の保護器	を除去するか、または	(0)一般式		(式中, A. B. W. X, Y. Z. R*. a. b	およびらは前述した意義を有しそして適当である	場合は分子中に存在するカルボキシル番は、エス	テルの形態にある)の化合物におけるアミノ高	を、グアニジノ路に製造するか、または	.(q)微以	R'-A-{#},-COE	(式中、豆は活性エステル酪または塩煮又は具果	も示しゃしたR'、A、Wなよびaは信託した制	数を有す)の化合物を、一般式
p - [(E) -p-759/524472F]	ひょくキシ野殿、	x + 10 a - [2 - (p - 7 = 9 / 7 x = 10) 7	ナトアニドー・ロートリルオキシアセチートおよ		p- [2- (p-7=9/7×=1) 7th7	スド] ーワートリルチキン質数	の群からの請求項1又は2記載の化合物・	9. 医策として使用するための請求項1又は2	記載の代合物。	10. 請求項1又は2記数の化合物および電用	の選挙的ストップを台向する選挙的組役物・		(a)	HC-A-[W] X-(CH.) (Y)8-Z-COOH" (II)	(式中、R・は角数アグキグまだはベンジルであ	9+LTA, B. W. X. Y. Z. B. b&&U	cな問述した勧勉を有しゃして選当である場合は	分子中に存在するカルボキシル雄はエステルの形	既にある) の化合物中のニトリル首名、アミジノ

することを特徴とする請求項1記載の一般式1の (五中, Y. B. Z. R". R". b およびcは 出当である協合は存在するペンジア総R・森士 しそしてもし必要である場合は、この方法で待ら れた一般式!の化合物中に存在する官能益を変化 . HMR*- (CH.) .- (Y) .-8-2-COOR* (VI) 前述した意義を育す)の代合物と反応させ、

12. 異質的に前述したような所規な化合物。 超反称、方法および使用。 化合物の製法・

庁内整理番号	7375-4C 6761-4H	8217 – 4H 8217 – 4H	8217—4H 8314—4C 7822—4C	
歲別配号				
第 1 其の概略 Øint.Cl.*	A 61 K 31/44 C 07 C 279/18	311/13 311/46 311/47	323/62 C 07 D 213/75 333/24	

©1989年11月13日@スイス(CH)⑥4069/89ー3 アルノルド・ツルツエ ドイツ連邦共和国、ショップハイム デー・7860、タルジッナーク シアーク トーマス・ウエルレル スイス国、ツェーハー・4058 パーゼル、リーエンリング 優先権主張 砂条 明者 (D)発明者

-398-

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPT))